



Здоров'я України[®]

М Е Д И Ч Н А Г А З Е Т А

ISSN 2412-4451

№ 5-6 (522-523) 2022 р.
Передплатний індекс 35272

Health-ua.com[®]
СПЕЦІАЛІЗОВАНИЙ МЕДИЧНИЙ ПОРТАЛ



Доктор медичних наук, професор
Ірина Князькова

**Лікування
нейропатичного болю
в осіб старшого віку**

Читайте на сторінці **26**



Кандидат медичних наук
Олександр Мартинчук

**Дієтичні рекомендації
щодо мігрені:
реалії та перспективи**



Читайте в рубриці **Невро, Психо**
на сторінці **15**



Доктор медичних наук, професор
Валентин Шумаков

**Можливі шляхи
ефективної енергетичної
підтримки міокарда**

Читайте на сторінці **30**



НІКСАР[®]

Біластин — неседативний антигістамінний препарат для усунення симптомів сезонного та цілорічного алергічного ринокон'юнктивіту та кропив'янки^{1,+, 2, ++}

Тепер доступний
у таблетках,
що диспергуються
в ротовій порожнині¹



6 – 11 років^{1, +}

20
МГ

НА ДОБУ²

10
МГ

НА ДОБУ¹

Біластин однократно на добу

для дітей (10 мг^{1, +}), підлітків та дорослих (20 мг^{2, ++})

Інформація про рецептурний лікарський засіб для професійної діяльності спеціалістів в галузі охорони здоров'я. Ніксар[®]. Склад. 1 таблетка містить біластин 20 мг. **Фармакотерапевтична група.** Антигістамінні засоби для системного застосування. Біластин. Код АТХ R06A X29. **Показання.** Симптоматичне лікування алергічного ринокон'юнктивіту (сезонного та цілорічного) та кропив'янки. Дорослі та діти (віком від 12 років). **Протипоказання.** Підвищена чутливість до діючої речовини (біластин) або до будь-якої з допоміжних речовин. **Побічні реакції.** У ході клінічних досліджень у пацієнтів, які страждали від алергічного ринокон'юнктивіту або хронічної ідіопатичної кропив'янки, побічні дії на тлі застосування біластину в дозі 20 мг виникали приблизно з такою ж частотою, що й на тлі застосування плацебо (12,7 % та 12,8 %). Повний перелік можливих побічних ефектів зазначений в інструкції для медичного застосування препарату. **Спосіб застосування та дози.** Дорослі та діти (віком від 12 років). 20 мг біластину (1 таблетка) 1 раз на добу. Особливості застосування. Пацієнтам із середніми або тяжкими порушеннями функцій нирок біластин одночасно з інгібіторами Р-глікопротеїду застосовувати не слід. Будь ласка, прочитайте повну інструкцію про лікарський засіб та ознайомтеся з повним переліком протипоказань, побічних реакцій, способів та особливостей застосування препарату. **Виробники.** Менаріні-Фон Хейден ГмбХ. А. Менаріні Мануфактурінг Логістікс енд Сервісес С.р.Л. **Місцезнаходження.** Лейпцігер штрассе 7-13, 01097 Дрезден, Німеччина. ВІА Кампо ді Піле, 67100 Л'Аква (АК), Італія. Повна інформація про лікарський засіб міститься в інструкції для медичного застосування препарату НІКСАР[®] 10 мг. **Склад.** 1 таблетка, що диспергується в ротовій порожнині, містить біластин 10 мг. **Фармакотерапевтична група.** Антигістамінні засоби для системного застосування. Біластин. Код АТХ R06A X29. **Показання.** Симптоматичне лікування алергічного ринокон'юнктивіту (сезонного та цілорічного) і кропив'янки. Діти віком від 6 до 11 років із масою тіла не менше 20 кг. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до діючої речовини або до будь-якої з допоміжних речовин, зазначених у розділі «Склад». **Побічні реакції.** Відсоток дітей (2-11 років), у яких спостерігалися побічні реакції після лікування алергічного ринокон'юнктивіту або хронічної ідіопатичної кропив'янки біластином у дозі 10 мг протягом 12-тижневого контрольованого клінічного дослідження, був порівнянний з відсотком пацієнтів, які отримували плацебо (68,5 % проти 67,5 %). Повний перелік можливих побічних ефектів зазначений в інструкції для медичного застосування препарату. **Спосіб застосування та дози.** Діти віком від 6 до 11 років з масою тіла не менше 20 кг. 10 мг біластину (1 таблетка, що диспергується в ротовій порожнині) 1 раз на добу. Особливості застосування. Пацієнтам із помірним або тяжким порушенням функцій нирок слід уникати одночасного застосування біластину та інгібіторів Р-глікопротеїну. Будь ласка, прочитайте повну інструкцію про лікарський засіб та ознайомтеся з повним переліком протипоказань, побічних реакцій, способів та особливостей застосування препарату. **Виробник.** А. Менаріні Мануфактурінг Логістікс енд Сервісес С.р.Л. **Місцезнаходження.** ВІА Кампо ді Піле, 67100 Л'Аква (АК), Італія. Повна інформація про лікарський засіб міститься в інструкції для медичного застосування препарату НІКСАР[®] 10 мг від 16.05.2022 №814 Р.Л. UA/13866/01/01.

1. Інструкція для медичного застосування препарату НІКСАР[®] 10 мг від 16.05.2022 №814 Р.Л. UA/13866/02/01. 2. Інструкція для медичного застосування препарату НІКСАР[®] від 21.08.2019 №1860 Р.Л. №UA/13866/01/01.

+ для дітей віком від 6 до 11 років та з масою тіла не менше 20 кг застосовувати 10 мг біластину однократно на добу. ++ для дітей віком від 12 років та дорослих застосовувати 20 мг біластину однократно на добу.

UA_NIX-003-2022_Print. Затверджено 21.05.2022.

Представництво «Берлін-Хемі/А.Менаріні Україна ГмбХ» в Україні: м. Київ, вул. Березняківська, 29. Тел: (044) 494 33 88. Факс: (044) 494 33 89



**BERLIN-CHEMIE
MENARINI**

Рекомендований графік вакцинації в Україні

	Вагітні ⁵	1-ша доба	48 год – 5-та доба	6 тиж	2 міс	4 міс	6 міс	8 міс	9 міс	12 міс	14 міс	18 міс	2 роки	6 років	9+ років	14 років	16 років	Дорослі ⁶
Гепатит В ¹																		
Туберкульоз ⁹																		
Кір, паротит, краснуха																		
Дифтерія, правець																		
Кашлюк ²																		
Поліомієліт ³																		
Хіб-інфекція ⁴																		
Менінгококова інфекція ⁸																		
Грип ⁷																		
Пневмококова інфекція																		
Ротавірусна інфекція																		
Вітряна віспа																		
Гепатит А																		
ВПЛ																		
Жовта лихоманка																		
Черевний тиф																		
Кліщовий енцефаліт																		

Графік вакцинації з Резолюції наради експертів 30.10.2021 р.



Вакцинація згідно з існуючим календарем вакцинації



Рекомендований графік вакцинації у випадку застосування комбінованих вакцин



Рекомендований вік для вакцинації



Вакцинація проводиться в окремих випадках



Інформація для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики. Матеріал призначений виключно для спеціалістів охорони здоров'я.

Адреса компанії ТОВ «Санофі-Авентіс Україна»: м. Київ, вул. Жилинська, 48-50А; тел.: +38 (044) 354 20 00; факс: +38 (044) 354 20 01.

MAT-UA-2200247

Дата першого застосування: 15.05.2022

Грип: на що розраховувати в епідемічному сезоні 2022-2023?

Можна з упевненістю говорити про неминучість виникнення нової пандемії грипу. Проте ми не знаємо, коли вона станеться, який штаму вірусу це буде й наскільки тяжким виявиться захворювання.

Wenqing Zhang, керівник Глобальної програми B003 із грипу

Мінливість вірусу й історія пандемій

Вірус грипу досі залишається одним із найпоширеніших і найнебезпечніших збудників інфекційних захворювань людини. Він здатний спричиняти епідемії та пандемії, що супроводжуються високою смертністю населення й величезними економічними збитками. Причиною цього є швидка еволюційна мінливість вірусу, яка забезпечує його здатність долати захисні бар'єри нашої імунної системи.

З усіх вірусів грипу вірус типу А наймінливіший, що зумовлено постійною зміною поверхневих антигенів – гемаглютиніну (H) і нейрамінідази (N). Нате-пер у вірусів грипу А описано 18 (H1-H18) підтипів гемаглютиніну й 11 (N1-N11) підтипів нейрамінідази. Ці антигени змінюються незалежно один від одного.

Потенційними збудниками майбутніх пандемій можуть стати віруси з гемаглютинінами підтипів H1-H3, H5-H7, H9, H10 і нейрамінідазами підтипів N1-N3 та N8, які спричиняють захворювання в людей. Вважається, що при одночасній зміні обох антигенів формується новий підтип вірусу А, що здатен призвести до пандемії.

За останні 100 років людство пережило чотири пандемії грипу. Першою була «іспанка», або іспанський грип, яка почалася навесні – влітку 1918 р. Багато дослідників вважають її найбільшою пандемією в сучасній історії людства. Тоді захворіли близько 500 млн людей і померли, за різними оцінками, від 50 до 100 млн (від 2,5 до 5% населення планети).

Зазвичай грип є небезпечним для дітей дуже раннього віку й осіб похилого віку, але пандемія грипу в 1918 р. супроводжувалася найвищою смертністю серед чоловіків віком 20-40 років. Таку високу смертність пов'язують насамперед із поганим харчуванням і жакливими санітарними умовами під час Першої світової війни. Крім того, до стрімкого поширення вірусу призводили одночасне скупчення великої кількості людей під час бойових дій. Із травня 1919 р. захворюваність стала знижуватися й до літа 1919 р. практично зійшла нанівець.

Пандемія сингапурського грипу (1957 р.) розпочалася влітку в Китаї у вигляді локальних епідемічних спалахів грипу, а потім поширилася світом. Друга (основна) хвиля захворюваності на грип восени та взимку охопила багато країн. Смертність населення становила близько 2 млн осіб.

Легшою за попередню була пандемія гонконзького грипу (1968-1969 рр.), але й вона призвела до 1 млн смертей і 0,1% летальності серед госпіталізованих пацієнтів. Вірус віднесли до підтипу А(H3N2).

Пандемія каліфорнійського грипу була оголошена Всесвітньою організацією охорони здоров'я (ВООЗ) 11 червня 2009 р. при зростанні захворюваності на тяжкий грип і кількості померлих від нього людей у Мексиці та США. Перший летальний наслідок було

zareєстровано у квітні у ветеринара, який стажувався на свинофермі в Техасі. Пізніше з'ясувалося, що ізольовані від хворих людей збудники виявилися гомогенними потрійними реасортантами свинячого, пташиного та людського вірусів грипу, що належали до підтипу А(H1N1). Вважається, що від цього грипу померли від 105 тис. до 395 тис. осіб.

Наука пандемій

Глобальна програма грипу була заснована в 1947 р., а в 1952 р. перейменована на Глобальну систему епід-нагляду та реагування на грип (The Global Influenza Surveillance and Response System, GISRS). На сьогодні до неї входять 153 установи зі 114 країн, включаючи Україну. Країни через свої національні центри грипу обмінюються інформацією про виявлені зразки вірусів із метою сприяння процесу постійного моніторингу. Завданнями GISRS є здійснення моніторингу захворюваності на грип, вивчення та прогнозування еволюції вірусів грипу й надання рекомендацій у таких сферах, як лабораторна діагностика, виробництво сезонних вакцин проти грипу, протівірусна сприйнятливість і оцінка ризику тощо. GISRS також є глобальним механізмом запобігання виникненню вірусів грипу з пандемічним потенціалом. Окрім цього, двічі на рік GISRS приймає рішення щодо вибору вакцин на сезони грипу в Північній і Південній півкулях.

Чому 2020-2021 рр. минули без згадки про грип?

Здавалося би, нещодавно весь світ перебував у режимі жорстких карантинних обмежень, пов'язаних із пандемією COVID-19. Насправді такі дії сприяли зменшенню поширення не лише коронавірусу, а й інших респіраторних інфекцій, включаючи грип. У періоді 2021-2022 рр. не відбулося сезонного зростання захворюваності на грип, але це може створити ще більшу проблему найближчими місяцями. Цьому є декілька причин. По-перше, за останній рік було зібрано дуже мало зразків вірусу грипу, а отже, деякі загрозові типи цього вірусу могли залишитися непоміченими. По-друге, за останній рік дуже мало людей хворіли на грип, тому наразі рівень природного імунітету в популяції є відносно низьким. Наразі це припущення підтверджують новини щодо захворюваності на грип у Південній півкулі.

Ситуація в Австралії насторожує

Сьогодні основні дані щодо захворюваності на грип і вірусного геному надходять із країн Південної півкулі. Центр співпраці ВООЗ аналізує інформацію щодо вірусів грипу, які наразі циркулюють серед населення Австралії й інших країн регіону. Це потрібно

для розроблення рекомендацій щодо того, які штами включити до щорічних сезонних вакцин проти грипу.

Із початку 2022 р. до Національної системи нагляду за захворюваннями, що підлягають повідомленню (NNDSS), Австралії надійшло 187 431 повідомлення про лабораторно підтверджений грип, зокрема 113 смертельних випадків, пов'язаних із грипом. Усі смерті були пов'язані з грипом А, з яких 83% – з грипом А (без субтипу), 16% – із грипом А(H3N2) й 1% – із грипом А(H1N1). Середній вік пацієнтів із зареєстрованими випадками смерті становив 84 роки (діапазон – 6-98 років).

На сьогодні 82,8% повідомлень про лабораторно підтверджений грип, надісланих до NNDSS, стосувалися грипу А, з яких 94,6% – грипу А (без субтипу), 0,8% – грипу А(H1N1) і 4,6% – грипу А(H3N2). На грип В припадало 0,1% повідомлень, менш як 0,1% випадків були коінфекціями А та В, а 17,2% були нетиповими.

Із середини квітня 2022 р. щотижнева кількість повідомлень про лабораторно підтверджений грип в Австралії істотно перевищила середнє значення за 5 років (рис.). Також привертає увагу ранній пік захворюваності на грип із максимумом показників на кінець травня.

Отже, є цілком обґрунтовані побоювання, що цьогогоріч у Північній півкулі сезон грипу буде дуже серйозним.

1195 досліджених ізолятів вірусу мали такі характеристики:

- 99,0% ізолятів грипу А(H1N1), виділених поточного року, були подібними за антигенним складом до відповідних компонентів австралійської вакцини проти грипу 2022 р.;
- 96,0% ізолятів грипу А(H3N2) були подібними за антигенним складом до відповідних компонентів австралійської вакцини проти грипу 2022 р.;
- один ізолят вірусу грипу В/Victoria, охарактеризований у поточному році, був антигенно подібним до відповідних компонентів австралійської вакцини проти грипу 2022 р.

Усі вакцини проти сезонного грипу в Південній півкулі 2022 р., зареєстровані для використання в Австралії, є квадριвалентними вакцинами проти грипу.

Рекомендації ВООЗ щодо вакцинації

Добре відомо, що найкращою профілактикою грипу є щорічна вакцинація. Згідно з рекомендаціями ВООЗ, у 2022-2023 рр. слід використовувати квадριвалентні вакцини від грипу. Залежно від технології виробництва вони мають містити наведені нижче компоненти.

Вакцини на основі курячого ембріона: A/Victoria/2570/2019 (H1N1)pdm09-подібний вірус; A/Darwin/9/2021 (H3N2)-подібний вірус; B/Austria/1359417/2021 (B/Victoria lineage)-подібний вірус; B/Phuket/3073/2013 (B/Yamagata lineage)-подібний вірус.

Рекомбінантні вакцини: A/Wisconsin/588/2019 (H1N1)pdm09-подібний вірус; A/Darwin/6/2021 (H3N2)-подібний вірус; B/Austria/1359417/2021 (B/Victoria lineage)-подібний вірус; B/Phuket/3073/2013 (B/Yamagata lineage)-подібний вірус.

Грип небезпечний розвитком ускладнень, тому доцільно виокремлювати групи населення, котрим вакцинація рекомендована найперше. Сюди слід віднести такі когорти осіб:

- діти віком від 6 міс до 5 років;
- дорослі віком понад 65 років;
- хворі на бронхіальну астму й інші хронічні захворювання легень;
- пацієнти з хронічними хворобами серця, нирок та ендокринної системи;
- особи з імуносупресією або ті, які отримують імуносупресивну терапію;
- ВІЛ-інфіковані;
- хворі на гемоглобінопатію;
- пацієнти, які приймають ацетилсаліцилову кислоту;
- пацієнти з нервово-м'язовими порушеннями, епілепсією та когнітивною дисфункцією;
- вагітні.

Підготував В'ячеслав Килимчук

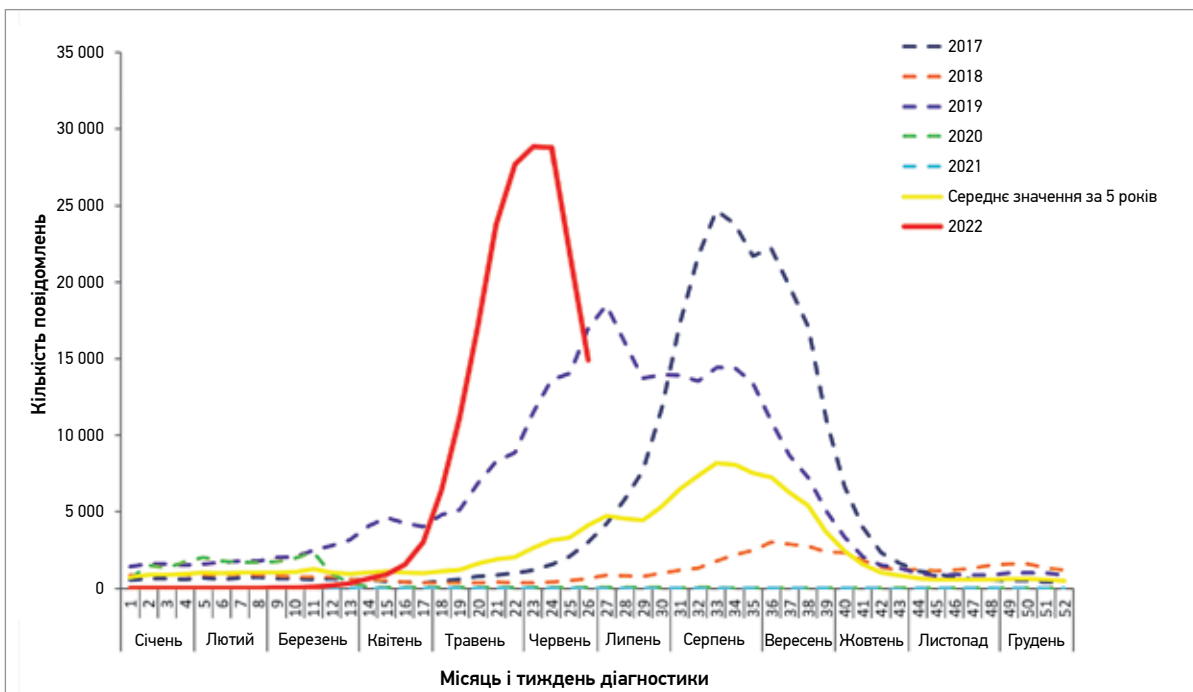


Рис. Повідомлення про лабораторно підтверджений грип (Австралія, 1 січня 2017 р. – 3 липня 2022 р.)

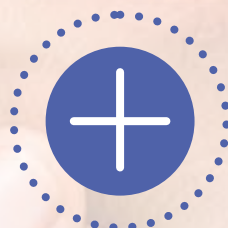
Sanofi — партнер лікарів у догляді за пацієнтом з цукровим діабетом



Гарна пара



Тожео СолоСтар
стабільне зниження
глікемії протягом доби^{1,3}



Епайдра®
швидке зниження глікемії
після їди^{2,4}



1. Bailey TS, et al. Diabetes Metab 2018;44:15–21. 2. G. B. Bolli, et al. Diabetes, Obesity and Metabolism 13: 251–257, 2011. 3. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Тожео СолоСтар, розчин для ін'єкцій, 300 Од./мл. Р.П. № UA/14720/01/01. Наказ МОЗ України №817 від 23.04.2021. 4. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу ЕПАЙДРА® розчин для ін'єкцій, 100 Од./мл. Р.П. № UA/10240/01/01. Наказ МОЗ України №2005 від 02.10.2019. Зміни внесено Наказ МОЗ України №90 від 20.01.2021.

Інформація про препарат Тожео СолоСтар (Toujeo® SoloStar®)*.

Склад. Діюча речовина: інсулін гларгін; 1 мл розчину містить інсуліну гларгіну 10,91 мг, що еквівалентно 300 Од. інсуліну гларгіну; 1 шприц-ручка містить 1,5 мл розчину для ін'єкцій, що еквівалентно 450 Од. інсуліну гларгіну. **Лікарська форма.** Розчин для ін'єкцій. **Фармако-терапевтична група.** Протидіабетичні препарати. Інсуліни та аналоги тривалої дії для ін'єкцій. Код АТХ A10A E04. **Фармакологічні властивості.** Інсулін гларгін розроблений як аналог інсуліну людини, який має низьку розчинність у нейтральному середовищі. Інсулін гларгін повністю розчинний у кислому середовищі (pH=4) розчину препарату. Після введення у підшкірні тканини кислий розчин нейтралізується, що призводить до виникнення преципітату, з якого постійно вивільняється невелика кількість інсуліну гларгіну. Найважливішою дією інсуліну, у тому числі інсуліну гларгіну, є регуляція метаболізму глюкози. Інсулін та його аналоги знижують рівень глю-кози в крові за рахунок стимуляції його споживання периферичними тканинами, зокрема скелетними м'язами та жировою тканиною, а також пригнічення утворення глюкози у печінці. Інсулін пригнічує ліполіз в адипоцитах та протео-ліз, одночасно посилюючи синтез білка. **Показання.** Лікування цукрового діабету у дорослих, підлітків і дітей віком від 6 років. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до діючої речовини або до будь-якої допоміжної речовини, що входить до складу препарату. **Спосіб застосування та дози.** Препарат Тожео СолоСтар є базальним препа-ратом інсуліну для введення один раз на добу у будь-який час доби, але бажано кожен день в один і той самий час. Схему введення препарату (дозу та час вве-дення) слід підбирати згідно з індивідуальною відповіддю хворого на лікування. За необхідності пацієнти можуть вводити препарат Тожео СолоСтар в інтервалі до 3 годин до або після їхнього звичайного часу введення препарату. **Особливості застосування.** Якщо у результаті лікування не вдається досягти достатнього контролю рівня глюкози або спостерігається тенденція до виник-нення епізодів гіпо- чи гіперглікемії, перш ніж змінювати дозування препарату, слід перевірити, чи дотримується хворий призначеної схеми лікування, реко-мендованих місць введення препарату, належної техніки ін'єкційного введення, а також оцінити інші важливі фактори. **Побічні реакції.** Гіпоглікемія, як правило, є найчастішою побічною реакцією, що спостерігається під час інсулінотерапії. Вона виникає тоді, коли доза введе-ного інсуліну перевищує потребу у ньому. Метаболічні та аліментарні розлади – дуже часто ($\geq 1/10$): гіпоглікемія. Розлади з боку шкіри та підшкірної клітковини – часто ($\geq 1/100$ - $< 1/10$): ліпогіпертрофія, нечасто ($\geq 1/1000$ - $< 1/100$): ліпоатрофія. Порушення загального стану та реакції у місці введення – часто ($\geq 1/100$ - $< 1/10$): реакції у місці ін'єкційного введення препарату; рідко ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1000$): набряк. **Упаковка.** №1, №3: по 1,5 мл у картриджі, вмонтованому в одноразову шприц-ручку; по 1, 3 шприц-ручок в картонній коробці. Голки в упаковку не включені. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Виробник.** Санофі-Авентіс Дойчланд ГмбХ, Німеччина. **Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.** Індустріпарк Хьохст-Брюнінгштрассе 50, H500, H590, H600, H750, H785, H790, Франкфурт-на-Майні, Гессен, 65926, Німеччина.

*Інформацію подано скорочено. Повна інформація міститься в інструкції для ме-дичного застосування лікарського засобу Тожео СолоСтар, розчин для ін'єкцій, 300 Од./мл, Р.П. №UA14720/01/01, Наказ МОЗ України №817 від 23.04.2021.

Інформація про препарат Епайдра®.*

Склад. Діюча речовина: інсулін глюлізін; 1 мл розчину містить інсуліну глюлізину (продукту рекомбінантної ДНК-технології із застосуванням Escherichia coli) 100 одиниць, що еквівалентно 3,49 мг; 1 шприц-ручка СолоСтар® містить 3 мл розчину для ін'єкцій, що еквівалентно 300 Од інсуліну глюлізину. **Лікарська форма.** Розчин для ін'єкцій. **Фармако-терапевтична група.** Протидіабетичні засоби. Інсуліни та аналоги швидкої дії. Код АТХ A10A B06. **Фармакологічні властивості.** Інсулін глюлізін є рекомбінантним аналогом інсуліну людини, що за своєю силою дії подібний до інсуліну людини. Інсулін глюлізін діє швидше та має меншу тривалість дії, ніж простий інсулін людини. Основна дія інсулінів та їх аналогів, включаючи інсулін глюлізін, спрямована на регулювання метаболізму глюкози. Інсуліни знижують рівень глюкози у крові шляхом стимуляції периферійної утилізації глюкози, особливо у скелетних м'язах і жировій тканині, та пригнічення синтезу глюкози у печінці. Інсулін запобігає ліполізу в адипоцитах, протеолізу та посилює синтез протеїну. **Показання.** Цукровий діабет, коли необхідне застосування інсуліну дорослим, підліткам і дітям віком від 6 років. **Протипоказання.** Гіперчутливість до інсуліну глюлізину або до будь-якого компонента препарату. **Спосіб застосування та дози.** Препарат Епайдра® застосовують у режимах інсулінотерапії, що включають інсулін середньої або довготривалої дії або аналог базального інсуліну. Цей лікарський засіб можна призначати одночасно з пероральними протидіабетичними засобами. Дозу препарату Епайдра® підбирають та регулюють індивідуально. **Побічні реакції.** Найпоширенішою побічною дією інсулінотерапії є гіпоглікемія, що виникає як наслідок застосування більшої дози інсуліну, ніж це потрібно. Метаболічні та аліментарні розлади – дуже часто ($\geq 1/10$): гіпоглікемія. Розлади з боку шкіри та підшкірних тканин – часто ($\geq 1/100$ – $< 1/10$): реакції у місці ін'єкції, місцеві реакції гіперчутливості, рідко ($\geq 1/10\ 000$ – $< 1/1\ 000$): ліподистрофія. Порушення загального стану та реакції у місці введення – нечасто ($\geq 1/1000$ – $< 1/100$): системні реакції гіперчутливості. **Упаковка.** №5: по 1 картриджу по 3 мл, вмонтованому в одноразовий пристрій – шприц-ручку СолоСтар® (без голок для ін'єкцій), по 5 шприц-ручок у картонній коробці. **Категорія відпуску.** За рецептом.

*Інформація подана скорочено. Повна інформація про препарат міститься в Інструкції для медичного застосування лікарського засобу ЕПАЙДРА® розчин для ін'єкцій, 100 Од./мл. Р.П. № UA/10240/01/01. Наказ МОЗ України №2005 від 02.10.2019. Зміни внесено Наказ МОЗ України №90 від 20.01.2021.

Інформація для професійної діяльності медичних та фармацевтичних працівників, для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ та лікарів, а також для розповсюдження на спеціалізованих семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики. З повною інформацією про препарат можна ознайомитись в інструкції для медичного застосування препарату Тожео СолоСтар. ТОВ "Санофі-Авентіс Україна". 01033, м. Київ, вул. Жилиняська, 48-50А. Тел.: +38 044 354 20 00, факс: +38 044 354 20 01 MAT-UA-2101194

Імплементация результатів дослідження InRange в реальну клінічну практику в Україні

Резолюція Наради експертів

Під час міжнародного конгресу ATTD у квітні 2022 року було анонсовано результати клінічного дослідження InRange – першого рандомізованого контрольованого міжнародного дослідження для порівняння аналогів базального інсуліну II покоління гларгін-300 (Гла-300) та деглюдек-100 (ІДег-100) у пацієнтів із цукровим діабетом (ЦД) 1 типу з використанням часу в цільовому діапазоні глікемії (TIR) як первинної кінцевої точки. Первинною метою дослідження було довести не меншу ефективність Гла-300 проти ІДег-100 у досягненні TIR у пацієнтів із ЦД 1 типу, які раніше отримували базальні аналоги інсуліну I покоління та аналоги інсуліну короткої дії.

10 червня 2022 року в Україні відбулася Нарада експертів щодо обговорення результатів і висновків дослідження InRange та їхньої імплементації в реальну клінічну практику лікування пацієнтів із ЦД в Україні. У Нараді експертів брали участь провідні вітчизняні діабетологи: **Борис Микитович Маньковський**, завідувач кафедри діабетології Національного університету охорони здоров'я України ім. П.Л. Шупика (м. Київ), доктор медичних наук, професор; **Любов Костянтинівна Соколова**, керівник відділу клінічної діабетології ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України» (м. Київ), доктор медичних наук; **Марина Володимирівна Власенко**, завідувачка кафедри ендокринології з курсом післядипломної освіти Вінницького національного медичного

університету ім. М.І. Пирогова, доктор медичних наук, професор; **Тетяна Юріївна Юзвенко**, заступник директора з наукових питань Українського науково-практичного центру ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України (м. Київ), доктор медичних наук, професор; **Аліна Мечиславівна Урбанович**, завідувачка кафедри ендокринології та клінічної фармакології Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького, доктор медичних наук, професор; **Юлія Ігорівна Комісаренко**, завідувачка кафедри ендокринології Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця (м. Київ), доктор медичних наук, професор; **Надія Василівна Пасечко**, завідувачка кафедри внутрішньої медицини № 1 Тернопільського національного медичного університету ім. І.Я. Горбачевського,

доктор медичних наук, професор; **Олеся Павлівна Кіхтяк**, професор кафедри ендокринології та клінічної фармакології Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького, доктор медичних наук; **Надія Миколаївна Жердєва**, завідувачка відділу діагностики та лікування метаболічних захворювань ДНУ «Центр інноваційних технологій» НАН України (м. Київ), доктор медичних наук, професор; **Світлана Ігорівна Турчина**, завідувачка відділення ендокринної патології та статевих дозрівання ДУ «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків НАМН України» (м. Харків), доктор медичних наук, професор; **Наталя Андріївна Спринчук**, завідувачка відділення дитячої ендокринної патології ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України» (м. Київ), доктор медичних наук, професор; **Олеся Вадимівна Зінич**, завідувачка відділу вікової ендокринології та клінічної фармакології ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України» (м. Київ), доктор медичних наук; **Яна Андріївна Саєнко**, клініка для дорослих ДУ «Науково-практичний медичний центр дитячої кардіології та кардіохірургії МОЗ України» (м. Київ), відділ кардіоваскулярної діабетології, відділення кардіометаболічних захворювань, кандидат медичних наук; **Костянтин Олександрович Зуєв**, кандидат медичних наук, лікар-ендокринолог.

За результатами обговорення експерти ухвалили таку резолюцію:

- Воєнний час потребує спрощених та безпечних схем терапії пацієнтів із ЦД 1 та 2 типів. Спрощення інсулінотерапії можна досягти застосуванням аналогів інсуліну порівняно з інсулінами людини, безпеку – застосуванням аналогів I та II поколінь. Добовий моніторинг глюкози (CGM) має бути ширше застосований в практиці, особливо для пацієнтів із високою варіабельністю глікемії, з метою виявлення причин такої варіабельності та подальшої корекції терапії до досягнення цільових показників глікемії.
У разі відсутності можливостей для використання CGM потрібно враховувати результати клінічних досліджень та застосовувати ті інсуліни, які довели в дослідженнях свою кращу ефективність та безпеку. Подвійний сліпий метод CGM, застосований в дослідженні InRange, дозволив продемонструвати власні ефекти інсулінів Гла-300 та ІДег-100. Дизайн дослідження InRange відповідає потребам клінічної практики менеджменту ЦД в Україні.
- Існує обмежена кількість попередніх досліджень з порівняння базальних аналогів II покоління Гла-300 та ІДег-100 у пацієнтів із ЦД 1 типу. Попередні дослідження з фармакокінетики/фармакодинаміки (ФК/ФД) зазначених аналогів II покоління надають суперечливі дані щодо переваг цих інсулінів один над одним стосовно варіабельності глікемії. Лише одне дослідження реальної клінічної практики OneCare оцінювало обидва інсуліни щодо TIR за ЦД 1 типу. Продемонстровано, що Гла-300 забезпечує достовірно більший TIR та менший час вище цільового діапазону глікемії (TAR) в нічний час доби порівняно з інсуліном ІДег-100 при зіставних показниках за період 24 год. Враховуючи те, що дослідження InRange оцінювало TIR лише за 24 год, його результати не суперечать результатам дослідження OneCare та є очікуваними.
- Інноваційне і надійно розроблене дослідження InRange надало додаткову інформацію для розуміння ефекту базального інсуліну II покоління Гла-300, а також цінні знання щодо лікування ЦД 1 типу.
- Що стосується інсуліну Гла-300, то дослідження InRange продемонструвало:
 - Гла-300 має однакову ефективність щодо TIR порівняно з ІДег-100 у дорослих із ЦД 1 типу;
 - Гла-300 має однакову ефективність щодо коефіцієнту варіабельності порівняно з ІДег-100 у дорослих із ЦД 1 типу;
- Гла-300 має однакову безпеку стосовно ризику гіпоглікемії із ІДег-100;
- Гла-300 достовірно знижує рівень HbA_{1c} у пацієнтів із ЦД 1 типу порівняно з базальними аналогами I покоління при несуттєвому збільшенні дози;
- застосування Гла-300 зранку ефективно та безпечно зменшує рівень HbA_{1c} до цільового рівня.
- Що стосується загального лікування ЦД, то дослідження InRange надало такі дані:
 - варіабельність глікемії є поширеною та суттєвою проблемою для людей із ЦД 1 типу;
 - дослідження вкотре довело, що CGM як показник ефективності та безпеки лікування є надзвичайно корисним в клінічній практиці;
 - застосування CGM в період титрації базальних інсулінів потенційно може призвести до скорішої компенсації вуглеводного обміну та досягнення цільових значень HbA_{1c} у дорослих із ЦД 1 типу;
 - ширше застосування CGM в клінічних дослідженнях може надати додаткові дані щодо знаходження в межах цільового діапазону TIR під час лікування ЦД;
 - базальні аналоги II покоління достовірно знижують рівень HbA_{1c} у пацієнтів із ЦД 1 типу порівняно з базальними аналогами I покоління при несуттєвому збільшенні дози. І це свідчить про кращі властивості базальних аналогів II покоління незалежно від дози.
- Постає питання – чи є Гла-300 та ІДег-100 повністю однаковими інсулінами?
Відповіддю на нього є результати клінічних досліджень з порівняння обох інсулінів.
Клінічні дослідження продемонстрували такі дані:
 - дослідження ФК/ФД показало, що Гла-300 має на 20% меншу варіабельність глікемії протягом дня, що знайшло відображення в результатах подальших клінічних досліджень;
 - в рандомізованому дослідженні InRange у пацієнтів із ЦД 1 типу Гла-300 показав однакову із ІДег-100 ефективність щодо TIR та коефіцієнту варіабельності глікемії протягом 24 год і зіставний ризик гіпоглікемії протягом 12 тиж лікування;
 - дослідження реальної практики OneCare при ЦД 1 типу підтвердило, що Гла-300 має зіставний з ІДег-100 TIR протягом 24 год, але достовірно більший TIR та менший TAR у нічний час доби;
- За даними дослідження BRIGNT у пацієнтів із ЦД 2 типу:
 - Гла-300 має менший ризик гіпоглікемії під час титрації порівняно з ІДег-100;
 - при застосуванні Гла-300 на 24% більше пацієнтів досягають цільового HbA_{1c} у період титрації порівняно з ІДег-100;
 - застосування Гла-300 достовірно на 26% знижує HbA_{1c} порівняно з ІДег-100 у літніх (віком ≥70 років) пацієнтів та на 32% у пацієнтів із ШКФ <60 мл/хв/1,73 м².
- У дослідженні InRange базальні аналоги інсуліну II покоління довели свою вищу ефективність порівняно з аналогами I покоління і мають бути ширше застосовані в практиці. Згідно з наказом МОЗ України на період воєнного стану всі інсуліни, в т. ч. й аналоги, підлягають повній реімбурсації з боку держави для всіх категорій пацієнтів. Звертаємо увагу лікарів-ендокринологів на потреби ширшого призначення аналогів інсуліну як для переведення пацієнтів, некомпенсованих на інсулінах НПХ, так і на самому старті інсулінотерапії. Це дозволить пацієнтам зменшити ризик гіпоглікемії та досягти компенсації ЦД. Після закінчення воєнного стану в Україні та повернення положень реімбурсації інсулінів довоєнного часу ті пацієнти, які досягнуть рівня HbA_{1c} <7,5%, зможуть продовжувати отримувати аналоги інсуліну на умовах повного відшкодування державою.
- Результати дослідження InRange доцільно враховувати при виборі інсуліну в практиці дитячого ендокринолога під час лікування ЦД у дітей та підлітків.
- Інсулін Гла-300 довів свою ефективність та безпеку в досягненні цільового рівня TIR і коефіцієнту варіабельності глюкози у пацієнтів із ЦД 1 типу згідно з дослідженням InRange. Згідно з низкою інших досліджень інсулін Гла-300 довів кращі властивості порівняно з ІДег-100 в особливо ризиковані для пацієнта періоди – менший ризик гіпоглікемії в періоді титрації у пацієнтів із ЦД 1 та 2 типів і достовірно більший TIR в нічний період у пацієнтів із ЦД 1 типу. Спрощена схема титрації Гла-300 +1 Од/добу є доведено простою, ефективною та безпечною лише для Гла-300. Використання інсуліну Гла-300 відповідає вимогам воєнного часу щодо спрощених і безпечних схем інсулінотерапії та допоможе пацієнтам із ЦД досягти компенсації вуглеводного обміну.

Біластин: антигістамінний препарат нового покоління для лікування алергічного риніту та кропив'янки

Останнім часом спостерігається постійне зростання захворюваності на алергічні хвороби. Наразі сукупна поширеність таких захворювань, як алергічний риніт (АР), харчова алергія, бронхіальна астма й анафілактичні реакції становить 25% у популяції, сягаючи максимуму серед підлітків і дорослих у промислово розвинених країнах. Важливий клас препаратів для лікування алергічних захворювань – антагоністи гістамінових H₁-рецепторів, інноваційним представником яких є біластин. Препарат являє собою неседативний високоселективний антагоніст гістамінових H₁-рецепторів II покоління, що пригнічує вивільнення гістаміну з мастоцитів; його схвалено для лікування АР, кропив'янки та свербіж, пов'язаного із захворюваннями шкіри. Цей огляд охоплює безпеку, ефективність і фармакологічні аспекти застосування біластину як важливого препарату для лікування зазначених захворювань. Особлива увага приділятиметься саме АР у зв'язку з надзвичайно високою поширеністю цієї патології.

АР – це запальне захворювання слизової оболонки носа, спричинене алергеном, який індукує IgE-опосередковане запалення. В усьому світі ≈10-40% населення різних вікових груп страждають на АР, що значно впливає на якість життя. Лікарі часто не діагностують АР, а пацієнти не звертають на нього уваги. Втім, нелікований АР часто зумовлює розвиток кон'юнктивіту й астми [1, 2].

Класифікація АР згідно з рекомендаціями Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA, 2019)

Класифікацію АР було вперше запропоновано в Міжнародному погоджувальному документі «Алергічний риніт і його вплив на астму» (ARIA) в 1999 році з урахуванням тяжкості симптомів захворювання та їхньої тривалості. У 2019 році було опубліковано останнє оновлення класифікації ARIA, відповідно до якого розрізняють такі форми АР:

- ✓ за тривалістю симптомів:
 - інтермітуючий АР – симптоми наявні <4 дні/тиж або <4 тиж/рік;
 - персистуючий АР – симптоми наявні щонайменше 4 дні/тиж і щонайменше 4 тиж;
- ✓ за тяжкістю перебігу симптомів (порушення сну; негативний вплив на повсякденну активність, відпочинок, заняття спортом; негативний вплив на дієздатність і навчання в школі; виражені та нестерпні симптоми):
 - легкий АР – не спостерігається жодного з вищезазначених симптомів;
 - середньотяжкий/тяжкий – наявний щонайменше 1 із вищезазначених симптомів.

Лікування АР

Для лікування періодичних та постійних симптомів АР ARIA (2019) наполегливо рекомендує застосовувати пероральний H₁-антигістамінний препарат, а також інтраназальний кортикостероїд (ІНКС).

Антигістамінним препаратам II покоління віддається перевага порівняно із препаратами I покоління у зв'язку з їхньою високою ефективністю в лікуванні алергічних симптомів, відсутністю седативної дії та блокуванням мускаринових рецепторів. Біластин вважається кращим пероральним антагоністом H₁-рецепторів у зв'язку з легкістю дозування та відсутністю міжмедикаментозної взаємодії (табл.) [8, 9].

Вплив антигістамінних препаратів на когнітивні, психомоторні функції та здатність керувати автомобілем

Безпека препарату при виконанні когнітивних і психомоторних функцій (наприклад, керування транспортним засобом) має вирішальне значення, тому під час обрання антигістамінного засобу II покоління необхідно обов'язково враховувати його седативні ефекти. Біластин є неседативним антигістамінним препаратом, що характеризується швидкою адсорбцією; він не метаболізується ферментами печінки, тому майже не взаємодіє з іншими антигістамінними препаратами та не посилює їхньої седативної дії. Отже, біластин можна розглядати як антигістамінний препарат вибору для водіїв транспортних засобів. Біластин рекомендований у Настанові щодо поводження з препаратами, які використовуються екіпажем літака, нещодавно підготовлений Міністерством землі, інфраструктури та транспорту Японії [10, 11].

Таблиця. Порівняння біластину з неседативними антигістамінними препаратами II покоління					
Характеристики	Біластин	Фексофенадин	Левоцетирицин	Цетиризин	Дезлоратадин
Показаний при АР	Так	Так	Так	Так	Так
Необхідність корекції дози в пацієнтів із порушеннями функції нирок	Ні	Ні	Так (за ниркової недостатності середнього та тяжкого ступенів)	Так (залежно від стану функції нирок)	Так (за ниркової недостатності тяжкого ступеня)
Корекція дози при порушеннях функції печінки?	Ні	Ні	Так (за супутньої ниркової недостатності середнього та тяжкого ступенів)	Ні	Ні
Корекція дозування в літніх людей?	Ні	Ні	Так (за супутньої ниркової недостатності середнього та тяжкого ступенів)	Так (за супутньої ниркової недостатності середнього та тяжкого ступенів)	Не згадується
Клінічно значуща медикаментозна взаємодія	Ні	Так (антациди)	Малоймовірна (немає доступних даних)	Малоймовірна	Малоймовірна
Взаємодія з алкоголем?	Ні	Не згадується	З обережністю	З обережністю	Ні
Антигістамінні властивості за рекомендаціями ARIA	10	9,5	6,5	6,5	6,5

Основні характеристики біластину

Під час алергічних реакцій сенсibilізовані імунні клітини вивільняють антитіла Ig-E, які зв'язуються з мастоцитами та дестабілізують їх, вивільняючи гістамін й інші медіатори запалення, що спричиняє появу симптомів АР. Біластин зв'язується з H₁-рецепторами мастоцитів, запобігає їхній дестабілізації та вивільненню гістаміну, отже, забезпечує у такий спосіб полегшення симптомів АР [13]. Біластин є високоселективним блокатором периферичних H₁-рецепторів, що не зв'язується з мускариновими рецепторами. Крім того, препарат пригнічує міграцію еозинофілів до джерела запалення, стабілізуючи в такий спосіб мастоцити. В дослідженнях *in vitro* біластин пригнічував вивільнення гістаміну, інтерлейкіну-4, фактора некрозу пухлини-α з мастоцитів і гранулоцитів людини, демонструючи протизапальну активність. Біластин має високу специфічність до H₁-рецепторів, котра в 3-6 разів перевищує спорідненість фексофенадину. Ефективність біластину (20 мг) є схожою та не поступається такій цетиризину (10 мг) і фексофенадину (120 мг) через 1 год після прийому. Біластин має тривалішу дію (до 26 год після прийому) порівняно із цетиризином, а також фексофенадином, характеризується швидким початком антигістамінного ефекту (через ≈30 хв після прийому). Максимальний ефект препарату розвивається в інтервалі часу від 0,5 до 8 год [8-12].

Фармакокінетика

Біодоступність біластину становить 61% з t_{max} 1,13 год; c_{max} знижується на 25-33% при прийомі їжі з низьким/високим умістом жиру порівняно зі станом натще. Біластин не проявляє клінічно значущих міжмедикаментозних взаємодій на відміну від багатьох інших антигістамінних препаратів II покоління, оскільки не взаємодіє із системою цитохрому P450 [12]. Біластин виводиться переважно із фекаліями (66,5%) та сечею (28,3%) у незміненому вигляді.

Спосіб застосування та дози

Рекомендована доза біластину становить 20 мг 1 р/добу. Для досягнення більшої ефективності препарат слід приймати щонайменше за 1 год до або через 2 год після прийому їжі.

Для пацієнтів віком >65 років корекція дози не потрібна. Це стосується і хворих із порушенням функції нирок. Утім, слід уникати одночасного застосування біластину й інгібіторів Р-глікопротеїну (Pgp) пацієнтам із порушенням функції нирок середнього та тяжкого ступенів. Оскільки біластин не метаболізується в печінці, а його основний шлях виведення – нирки, малоймовірно, що печінкова недостатність може зумовити передозування препаратом. З огляду на це немає потреби коригувати дозу для пацієнтів із порушенням функції печінки. Біластин належить до препаратів категорії В при вагітності [14].

Безпека та переносимість

Висока безпека та переносимість біластину встановлені в усіх проведених клінічних дослідженнях. Найчастішими побічними ефектами, про які повідомляли пацієнти, були головний біль та слабкість. Біластин не подовжує інтервалу QT/QTc і не спричиняє суттєвих змін на ЕКГ у досліджуваних дозах, навіть у разі одночасного застосування із препаратами, що підвищують його рівень у плазмі (наприклад, кетоконазол). Біластин не проникає через гематоенцефалічний бар'єр, тому не спричиняє седатії; у терапевтичних дозах він не має антихолінергічної дії, не впливає на психомоторну працездатність, не посилює дії алкоголю, бензодіазепіну, лоразепаму. Під час тестування водіїв транспортних засобів біластин не продемонстрував істотних відмінностей порівняно із плацебо [10-14].

Клінічні докази та перспективи застосування

Р. Купа та співавт. (2009) у рандомізованому подвійному сліпому плацебо-контрольованому дослідженні оцінювали безпеку й ефективність біластину (p<0,001) середньої загальної шкали симптомів (TSS) порівняно із плацебо. Продемонстровано, що біластин у дозі 20 мг 1 р/добу не поступається цетиризину в дозі 10 мг, але значно перевершував

плацебо щодо полегшення симптомів сезонної АР. У пацієнтів, котрі отримували цетиризин, частіше спостерігалися епізоди сонливості та втоми [15].

Ефективність (для полегшення симптомів АР) біластину, цетиризину, фексофенадину було оцінено в подвійному сліпому дослідженні F. Horak і співавт. (2010). Хворим з алергією на пилок одноразово призначали біластин 20 мг, цетиризин 10 мг, фексофенадин 120 мг або плацебо перорально через 2 год після початку провокації. Оцінку ефективності лікування визначали за шкалою загальної оцінки симптомів (TSS) на 1-й і 2-й дні. Біластин і цетиризин довели найшвидший (протягом 1 год) початок дії та тривалий ефект (>26 год). Фексофенадин був не гіршим на 1-й день, але менш ефективним на 2-й, що свідчить про коротшу тривалість дії. Безпека та переносимість біластину, цетиризину, фексофенадину були схожими.

Відповідно до чинних рекомендацій Європейської академії алергії та клінічної імунології (EAACI), Глобальної європейської мережі з алергії й астми (GA²LEN), Європейського дерматологічного форуму (EDF), антигістамінні препарати II покоління є першою лінією симптоматичного лікування хронічної спонтанної кропив'янки (ХСК). Утім, контролю ХСК вдається досягти далеко не в усіх пацієнтів, які отримують стандартні дози антигістамінних препаратів II покоління.

За відсутності ефекту від призначення зазначених препаратів у звичайних дозах можливі дві стратегії подальшого лікування: збільшити дозу того самого лікарського засобу вище стандартної або застосувати комбінацію антигістамінних препаратів.

Метою нещодавнього дослідження В. Shah та співавт. (2022) було визначити ефективність і переносимість подвійної дози біластину, а також фексофенадину; комбінації різних антигістамінних препаратів II покоління; комбінації левоцетиризину й антигістамінних препаратів I покоління (гідроксизину) в пацієнтів із ХСК.

До випробування залучили пацієнтів вікової групи 18-60 років із клінічною історією ХСК упродовж щонайменше 6 тиж протягом останніх 3 міс без ідентифікованої причини захворювання, а також із показником активності кропив'янки за шкалою UAS7 (Urticaria Activity Score) ≥7 балів. Найвираженіше зниження середнього бала за опитувальником UAS7 через 4 тиж лікування спостерігалось у групі біластину (58,6%). Підвищення дози біластину було не лише ефективним, а й спричиняло менш виражену седатію, ніж збільшення дози фексофенадину чи комбінування антигістамінних препаратів I та II поколінь (левоцетиризин + гідроксизин). Отже, збільшення дози біластину є кращою альтернативою, ніж комбінація антигістамінних препаратів I та II поколінь.

А.М. Abdelshafy та співавт. (2022) провели систематичний огляд і метааналіз рандомізованих контрольованих досліджень щодо вивчення впливу біластину на симптоми АР та хронічної кропив'янки. Були зібрані дані за загальною оцінкою симптомів АР (TSS), загальною оцінкою назальних симптомів (TNSS), дискомфорту, пов'язаного із цими алергічними станами, визначеного за візуально-аналоговою шкалою (VAS), а також за оцінкою якості життя (QOL) для АР та ХСК. Метааналіз довів, що біластин перевершує плацебо за показниками TSS, TNSS, VAS, QOL у пацієнтів з АР та ХСК у разі зіставної з плацебо частоти побічних ефектів. Біластин виявив схожу ефективність щодо зазначених результатів порівняно з такими антигістамінними препаратами, як цетиризин, фексофенадин і лоратадин, а також виявився безпечнішим.

Висновки

Біластин є антагоністом H₁-рецепторів II покоління, показаним при АР і хронічній кропив'янці в дорослих і дітей віком від 6 років, або з масою тіла >20 кг. Препарат здатен забезпечити швидку, ефективну та тривалу дію. Висока безпека біластину передбачає відсутність седативного ефекту порівняно із цетиризином і мінімальну лікарську взаємодію порівняно із фексофенадином.

Підготував **В'ячеслав Килимчук**

«Медична газета «Здоров'я України XXI сторіччя»©®

Редакційна колегія

- К.М. Амосова**, д.м.н., професор, член-кореспондент НАМН України
- О.Я. Бабак**, д.м.н., професор, завідувач кафедри внутрішньої медицини № 1 Харківського національного медичного університету
- Г.М. Бутенко**, д.м.н., професор, академік НАМН України, член-кореспондент НАН України та РАМН, директор ДУ «Інститут генетичної та регенеративної медицини НАМН України»
- Б.М. Венцківський**, д.м.н., професор, член-кореспондент НАМН України, завідувач кафедри акушерства і гінекології № 1 НМУ ім. О.О. Богомольця
- Ю.В. Вороненко**, д.м.н., професор, академік НАМН України, ректор НМАПО ім. П.Л. Шупика
- І.І. Горпинченко**, д.м.н., професор, директор Українського інституту сексології та андрології
- Д.І. Заболотний**, д.м.н., професор, академік НАМН України, віце-президент НАМН України, директор ДУ «Інститут отоларингології ім. О.С. Коломійченка НАМН України»
- Д.Д. Іванов**, д.м.н., професор, завідувач кафедри нефрології та нирковозамісної терапії НМАПО ім. П.Л. Шупика
- В.М. Коваленко**, д.м.н., професор, академік НАМН України, віце-президент НАМН України, директор ДУ «ННЦ «Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска» НАМН України»
- В.В. Корпачев**, д.м.н., професор, завідувач відділу клінічної фармакології та фармакотерапії ендокринних захворювань ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України»
- Б.М. Маньковський**, д.м.н., професор, член-кореспондент НАМН України, завідувач кафедри діабетології НМАПО ім. П.Л. Шупика
- Ю.М. Мостовой**, д.м.н., професор, завідувач кафедри пропедевтики внутрішньої медицини Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова
- В.І. Паньків**, д.м.н., професор, завідувач відділу профілактики ендокринних захворювань Українського науково-практичного центру ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України
- О.М. Пархоменко**, д.м.н., професор, член-кореспондент НАМН України, науковий керівник відділу реанімації та інтенсивної терапії ДУ «ННЦ «Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска» НАМН України»
- Н.В. Пасечнікова**, д.м.н., професор, член-кореспондент НАМН України, директор ДУ «Інститут очних хвороб і тканинної терапії ім. В.П. Філатова НАМН України»
- І.М. Трахтенберг**, д.м.н., професор, академік НАМН України, член-кореспондент НАН України, завідувач відділу токсикології ДУ «Інститут медицини праці НАМН України»
- М.Д. Тронько**, д.м.н., професор, академік НАМН України, член-кореспондент НАН України, віце-президент НАМН України, директор ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України»
- Ю.І. Фещенко**, д.м.н., професор, академік НАМН України, директор ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського НАМН України»
- Н.В. Харченко**, д.м.н., професор, член-кореспондент НАМН України, завідувач кафедри гастроентерології, дієтології і ендоскопії НМАПО ім. П.Л. Шупика
- В.І. Цимбалюк**, д.м.н., професор, академік НАМН України, президент НАМН України, заступник директора ДУ «Інститут нейрохірургії ім. А.П. Ромоданова НАМН України»
- В.П. Черних**, д.ф.н., д.х.н., професор, член-кореспондент НАН України, ректор Національного фармацевтичного університету

Засновник – Ігор Іванченко
ВИДАВЕЦЬ – ТОВ «РЕКЛАМНЕ АГЕНТСТВО «ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ»

«Медична газета «Здоров'я України XXI сторіччя»©®
Свідоцтво КВ № 15650-4122ПР від 03.09.2009
Передплатний індекс: 35272

Представлена в базі даних «Наукова періодика України» й індексується Google Scholar

ГЕНЕРАЛЬНИЙ ДИРЕКТОР **Тетяна Черкасова**

Головний редактор Випусковий редактор Менеджер із реклами	В'ячеслав Килимчук Галина Теркун Зоя Маймескул	Літературне редагування / коректура: Анастасія Божко Ірина Колесник Дизайн/верстка: Юлія Фітисова Олена Дудко Наталія Дехтяр-Дігузова
Контактні телефони	Адреса для листування	
Редакція	+380 (44) 521-86-86 04123, м. Київ, вул. Світлицького, 35.	
Відділ маркетингу	+380 (44) 521-86-93 E-mail: zu@health-ua.com; www.health-ua.com	
Відділ передплати.....	+380 (44) 364-40-28 01033, м. Київ, вул. Сім'ї Прахових, будинок 27, оф.10.	
	Підписано до друку липень 2022.	
	Замовлення № 1100822. Тираж 28 000 прим.	

Редакція може публікувати матеріали, не поділяючи думку автора.

За достовірність фактів, цитат, імен, географічних назв та інших відомостей відповідають автори.

Передрук матеріалів можливий лише з дозволу редакції.

Рукописи не повертаються та не рецензуються.

Тираж із 10.05.2022 та 10 000 електронних адрес (дата держреєстрації з 02.01.2012).

ПРЕСРЕЛІЗ

Оновлена позиція компанії
Berlin Chemie щодо ситуації в Україні



Компанія Berlin Chemie глибоко засмучена трагічною ситуацією в Україні, руйнуванням і жертвами серед мирного населення. Ми категорично засуджуємо всі акти агресії в Україні та світі, докладаємо значних зусиль для допомоги в розв'язанні гуманітарної кризи та забезпеченні доступу пацієнтів до лікарських засобів.

З першого дня війни ми робимо все можливе для забезпечення пацієнтів ліками, зокрема:

- поставили понад 213 тис. упаковок гормонального препарату L-Тироксин як гуманітарну допомогу для Міністерства охорони здоров'я України та благодійного фонду «Пацієнти України». Ці препарати були розподілені по різних областях України, в тому числі завдяки партнерам доставлялися невеликими партіями на окуповані території;
- надали благодійну допомогу медичним закладам Укрзалізниці, які в тому числі приймали евакуйованих громадян. Допомога включала в себе знеболювальні засоби, медикаменти для лікування шлунково-кишкового тракту та серцево-судинної системи;
- передали Міністерству охорони здоров'я України різноманітні лікарські препарати – засоби для лікування цукрового діабету, серцево-судинних захворювань та L-Тироксин.

На сьогодні загальна сума благодійного внеску Berlin Chemie сягає 1 млн євро. Зокрема, ми пожертвували понад 420 тис. євро Червоному Хресту для розв'язання нагальних гуманітарних задач.

Також ми змінили підхід до нашої роботи в росії. Зокрема, зупинили всі інвестиції, витрати на рекламу та найм співробітників. Ми продовжуємо стежити за ситуацією та працювати відповідно до міжнародних санкцій.

Окремо хочемо наголосити, що всі ліки, які Berlin Chemie імпортує до України, виробляються в країнах ЄС (Німеччині, Італії, Іспанії).

Ми підтримуємо український народ і сподіваємося, що мир настане якнайшвидше.

Всеукраїнська асоціація кардіологів України
XXIII Національний конгрес кардіологів України

20-23 вересня
Київ 2022



cardiocongress.org.ua

Основні науково-практичні напрями

- Гострий інфаркт міокарда
- Дисліпідемії
- Атеросклероз та ішемічна хвороба серця
- Артеріальна гіпертензія
- Легенева гіпертензія
- Інтервенційна кардіологія
- Аритмії та раптова серцева смерть
- Гостра та хронічна серцева недостатність
- Профілактична кардіологія та реабілітація
- Некоронарні захворювання міокарда
- Кардіоонкологія
- Медико-соціальні аспекти кардіології

Мови Конгресу: українська, англійська.
Участь безкоштовна
Згідно з додатком 5 до Порядку проведення атестації лікарів (наказ МОЗ України від 22.02.2019 № 446), учасникам Конгресу нараховуються бали: участь – 20 балів; усна доповідь – 30 балів.

Оргкомітет: тел.: +38 (068) 072-91-38; e-mail: orgmetod2017@gmail.com

В Україні починають працювати мобільні медичні команди для цивільного населення, яке зазнає впливу війни



В Україні розпочали роботу мобільні медичні команди (ММК) україно-швейцарського проекту «Діємо для здоров'я», створені за фінансової підтримки Швейцарської агенції з розвитку та співробітництва та за технічної допомоги Університетського госпіталю Женеви. ММК працюватимуть над забезпеченням гострих медичних і психологічних потреб цивільного населення в чотирьох цільових областях проекту – Полтавській, Дніпропетровській, Львівській та Рівненській. Потреба в такій допомозі виникла з початком повномасштабної війни росії проти України, коли пацієнти залишилися без доступу до життєво необхідних ліків, медичної допомоги та були змушені переривати лікування.

За даними Управління ООН з координації гуманітарних справ, понад 12 млн осіб в Україні потребують гуманітарної медичної допомоги, багатьом з них, передусім людям із неінфекційними захворюваннями (НІЗ), необхідний постійний доступ до ліків. Відповідно до даних Міжнародної організації з міграції (станом на квітень 2022 р.), 22% респондентів вказали, що вони або хтось з їхньої родини змушені були перервати прийом медикаментів через війну. Насамперед йдеться про лікарські засоби від серцево-судинних захворювань, підвищеного тиску та діабету. Дослідження, яке у квітні провів проект «Діємо для здоров'я» серед людей із НІЗ у 5 областях України, свідчить про те, що серед тих, хто приймає ліки від хронічних захворювань, лише 39% осіб змогли купити або отримати всі потрібні медикаменти.

Завдання ММК – в умовах війни допомогти вчасно виявляти, безперервно та якісно лікувати НІЗ. ММК фокусуються на наданні медичної допомоги вразливим групам населення, серед яких маломобільні люди та внутрішньо переміщені особи з НІЗ, у першу чергу із серцево-судинними, легеневиими захворюваннями, а також із цукровим діабетом.

«Створення ММК – це загальносвітова практика, котра довела свою ефективність під час багатьох збройних конфліктів по всьому світу, коли система охорони здоров'я, а саме медичні заклади, зазнають збройних атак і руйнувань. Крім того, в Україні ми бачимо велику кількість внутрішньо переміщених осіб, які потребують медичної допомоги. У таких умовах ММК – це надзвичайно важливий елемент для збереження доступності базових медичних послуг», – розповів доктор Джума Худоназаров, керівник україно-швейцарського проекту «Діємо для здоров'я».

Про важливе значення ММК свідчить і досвід інших країн, де відбувалися бойові дії. Згідно з дослідженнями Світового банку, в якому вивчалися наслідки війни в таких країнах, від руйнування системи охорони здоров'я гине, ймовірно, більше людей, ніж безпосередньо від збройних уражень¹.

До складу ММК входять лікар, медсестра, психолог; також до команди можуть долучати соціальних працівників і волонтерів із місцевих громад. Психологічна допомога надаватиметься в співпраці з проектом «Психічне здоров'я для України», котрий впроваджується

за підтримки Швейцарії через Швейцарську агенцію з розвитку та співробітництва. ММК надають психологічну допомогу та основний спектр послуг первинної медико-санітарної допомоги, а саме:

- проводять лікарські огляди та діагностичні процедури (ЕКГ, вимірювання рівня глюкози та холестерину в крові, вимірювання тиску);
- призначають лікування та безоплатно надають прописані лікарські препарати;
- за потреби перенаправляють до вузьких спеціалістів.

Лікарські засоби, які видають ММК, входять до списку, запропонованого Всесвітньою організацією охорони здоров'я для роботи в надзвичайних ситуаціях². Разом із тим ММК надають необхідну допомогу всім, хто до них

звертається, в тому числі місцевому населенню, а також координують свою діяльність із локальними медичними закладами, медичними працівниками та департаментами охорони здоров'я.

«Мобільні медичні команди мають на меті покращити доступ людей до медичних послуг та лікування. Вони надаватимуть ліки, щоб люди могли розпочати, не переривати або відновити лікування і таким чином запобігти розвитку ускладнень. Це не лише зменшить навантаження на систему надання медичної допомоги в регіонах, а й сприятиме максимально ефективному використанню наявних ресурсів», – підкреслив Владислав Збанацький, координатор з роботи з первинною ланкою медичної допомоги україно-швейцарського проекту «Діємо для здоров'я».

¹ <https://www.who.int/emergencies/emergency-health-kits/non-communicable-diseases-kit-2016>.

² The Toll of War: The Economic and Social Consequences of the Conflict in Syria (worldbank.org) Washington, DC2017.

Про україно-швейцарський проект «Діємо для здоров'я»

Україно-швейцарський проект «Діємо для здоров'я» («Скорочення поширеності факторів ризику неінфекційних захворювань в Україні») має на меті зменшити тягар хвороб і запобігти передчасній смертності від НІЗ. Проект реалізується за підтримки Швейцарії через Швейцарську агенцію з розвитку та співробітництва (SDC). Проект упроваджується на національному, регіональному (у Львівській, Дніпропетровській, Полтавській, Рівненській та Херсонській областях) і територіальному рівнях (робота з громадами). Більше інформації можна знайти на офіційному сайті проекту та на його сторінці у Фейсбук.



ЗМІСТ

НЕВРОЛОГІЯ ПСИХІАТРІЯ

Психічне здоров'я в умовах війни: як його зберегти й не потрапити в «день бабака»?
О.С. Чабан..... 10-11

Ньюрексан модулює функціональні зв'язки між мигдалиною та префронтальною корою при стресі: результати плацебо-контрольованого перехресного дослідження 14

Дієтичні рекомендації щодо мігрені: реалії та перспективи
О.А. Мартинчук..... 15, 18-19

Зловживання алкоголем на тлі емоційних розладів: вчасно побачити та допомогти
О.С. Чабан 16-17

Неврологія • Дайджест 19

ІНФЕКЦІЙНІ ХВОРОБИ

Грип: на що розраховувати в епідемічному сезоні 2022-2023? 3

ЕНДОКРИНОЛОГІЯ

Імплементація результатів дослідження InRange в реальну клінічну практику в Україні 5
Резолюція Наради експертів

Місце похідних сульфонілсечовини в сучасних настановах з лікування цукрового діабету 2 типу 40

ОХОРОНА ЗДОРОВ'Я

Оновлена позиція компанії Berlin Chemie щодо ситуації в Україні 7

В Україні починають працювати мобільні медичні команди для цивільного населення, яке зазнає впливу війни 8

Новини світової медицини 9

Монографія «Цукровий діабет і серцево-судинні захворювання»: у фокусі міждисциплінарні аспекти..... 31

Новини МОЗ..... 31, 37

Для виїзних клінік в уражених регіонах України волонтери шукають студентів-медиків старших курсів, інтернів і молодих лікарів 39

КАРДІОЛОГІЯ

Вітчизняний досвід використання едаравону в пацієнтів із гострим коронарним синдромом..... 28-29

Можливі шляхи ефективної енергетичної підтримки міокарда
В.О. Шумаков..... 30

EVA-синдром – раннє старіння судин при артеріальній гіпертензії
Л.В. Распутіна 32-33

АЛЕРГОЛОГІЯ

Біластин: антигістамінний препарат нового покоління для лікування алергічного риніту та кропив'янки..... 6

Левоцетиризин у високих дозах для лікування резистентної хронічної спонтанної кропив'янки: ефективність і безпека 38

МІЖДИСЦИПЛІНАРНІ ПРОБЛЕМИ

Целекоксиб при коморбідних станах
М.М. Долженко, Ю.О. Лучинська..... 22-23

Парадигма вибору форми доставки магнію в організм із профілактичною та лікувальною метою
О.А. Подплетня..... 24-25

Вітамін К: вплив на стан кісткової тканини..... 36-37

БОЛЬОВИЙ СИНДРОМ

Лікування нейропатичного болю в осіб старшого віку
О.М. Біловол, І.І. Князькова..... 26-27

ЛАБОРАТОРНА ДІАГНОСТИКА

Система згортання крові в новонароджених: концепція гемостазу, що розвивається
О.О. Мельник 34-35



Комплексний препарат при підвищеній нервовій збудливості та розладах сну

Для дітей з 2-х років та дорослих



Інформація про лікарський засіб призначена для професійної діяльності медичних та фармацевтичних працівників. З повною інформацією про лікарський засіб, в тому числі повний перелік можливих побічних реакцій, можна ознайомитись в інструкції для медичного застосування лікарського засобу.

НЬЮРЕКСАН®, таблетки по 25 або по 50 таблеток у контейнері, РП, №UA/17415/01/01 від 17.05.2019 р. Склад: діючі речовини: Аюура хатіва D2 - 0,6 мг; Софла азіація D12 - 0,6 мг; Розового ісламіта D2 - 0,6 мг; Zincum isochelaticum D4 - 0,6 мг; допоміжні речовини: лактоза, моногідрат; магнію стеарат. Протипоказання: підвищена чутливість до будь-якого компонента лікарського засобу. Побічні реакції: в окремих випадках повідомлялося про тинітоскопічні реакції.

Виробник: Біологічне Хайлміддел Хелль ГмбХ, Німеччина/Biologische Heilmittel Heel GmbH, Germany. Маєт затверджено Законом 08.07.2021 року.

НОВИНИ СВІТОВОЇ МЕДИЦИНИ

Міжнародна ліга боротьби з епілепсією пропонує перші рекомендації з лікування депресії при епілепсії

Міжнародна ліга боротьби з епілепсією (ILAE) випустила рекомендації щодо лікування депресії в пацієнтів з епілепсією.

Відомо, що частою супутньою хворобою серед пацієнтів з епілепсією є депресія. Втім, дані щодо лікування останньої при епілепсії все ще обмежені, а рекомендації ґрунтуються переважно на індивідуальному клінічному досвіді. Зазначається, що близько двох третин пацієнтів із депресією не досягають повної ремісії при лікуванні препаратами першої лінії, тоді як близько 50% пацієнтів з епілепсією не досягають повної ремісії від депресії. Очевидно, що така ситуація потребує стратегій посилення терапії.

Рекомендації ILAE охоплюють лікування уніполярної депресії при епілепсії без інших психіатричних розладів. Для пацієнтів із легкою депресією настанови ILAE підтримують психологічне втручання без фармакологічної терапії. Проте, якщо пацієнт хоче використовувати ліки, мав позитивну відповідь на фармакологічне лікування в минулому або якщо немедикаментозні методи раніше були безуспішними чи недоступними, селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну слід розглядати як терапію першого вибору. При депресії середнього та тяжкого ступеня першим вибором також є селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну.

Якщо пацієнт не реагує на терапію першої лінії, слід розглянути можливість застосування венлафаксину (селективного інгібітора зворотного захоплення серотоніну та норадреналіну) відповідно до інструкцій. Якщо пацієнт реагує на терапію, лікування слід продовжувати щонайменше 6 місяців; у разі якщо залишкові симптоми зберігаються, лікування слід продовжувати до їх повного зникнення.

Крім цих ключових рекомендацій, настанови ILAE охоплюють низку додаткових тем, включно з іншими фармакологічними варіантами, стратегіями припинення прийому ліків, електросудомною терапією, світлотерапією, фізичними вправами, стимуляцією блукаючого нерва та повторюваною транскраніальною магнітною стимуляцією.

Джерело: <https://www.medscape.com/viewarticle/968481?src>

За матеріалами спеціалізованого медичного порталу Health-ua.com
<https://health-ua.com>

Психічне здоров'я в умовах війни: як його зберегти й не потрапити в «день бабака»?



О.С. Чабан

Чи автоматично стрес в умовах війни трансформується в психічний розлад? На щастя, між цими поняттями не можна поставити знак рівності. За даними дослідників (Chantarujikarong S.I. et al., 2001), генетична схильність до виникнення посттравматичного стресового розладу (ПТСР) після війни, землетрусу, зґвалтування, втрати рідних, притаманна 40% осіб. Утім, його частота в реальному житті не перевищує 20%. Цікаво, що самі пацієнти, не усвідомлюючи цього, виконують дії, які запобігають «генетичному фатуму» розвитку ПТСР. Такі наукові дані навів Олег Созонтович Чабан, доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри медичної психології, психосоматичної медицини та психотерапії Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця (м. Київ), розпочинаючи виступ у рамках тематичного семінару-практикуму, організованого за підтримки компанії «Ділео Фарма» для лікарів Київщини, які в умовах окупації, ризикуючи власним життям, виконували свій професійний обов'язок і продовжували допомагати своїм пацієнтам (23 червня 2022 року, м. Гостомель).

Професор О.С. Чабан зазначив, що величезна кількість технік, дієвих у веденні пацієнтів зі стресом в умовах війни, описана в Практикумі з підвищення стресостійкості та розширення адаптаційних можливостей (2007), у лекціях на Youtube-каналі.

«Життя – послідовний процес, проте в умовах війни трапляється розрив його безперервності», – нагадав Олег Созонтович. Найпоширенішими є порушення когнітивної безперервності. «Я не можу повірити в те, що відбувається», «Цього не може бути», «Все це абсурдно», «Нема на що сподіватись», «У нас купа родичів у росії. Якщо вони так чинять, кому взагалі можна вірити?» – ці та подібні твердження типові для людей, які страждають на порушення когнітивної безперервності.

На другому місці за розповсюдженістю – порушення ролевої безперервності: «Я займаюся не тим, чим потрібно було б», «У моїй роботі все порушилося», «Я неефективний (-на) батько/мати», «Я боюся, що не впораюся зі своїми обов'язками»; на третьому – соціальної («Я змушений (-на) переїжджати та втрачаю друзів і зв'язки», «Моя сім'я роз'їхалася», «Я майже не контактую з близькими»).

При розриві безперервності життя головним є питання повернення в «реальність». Слід акцентувати увагу не на тому, що втрачено, а на тому, що лишилося, не змінилося або навіть посилюється попри події, які відбулися. Це стане фундаментом, із якого розпочнеться відбудова інших безперервностей. Коригують порушення безперервності життя за допомогою чітких інструкцій і настанов; виконання будь-якої нової ролі, де людина ефективна; відновлення контактів із рідними та друзями.

«Важлива психологічна гнучкість (пружність). Якщо людина не має можливості працювати за фахом, а змушена виконувати роботу, що виходить за межі її шаблону, їй варто стати найкращим двірником/садівником/вантажником у місті. Потрібно «вчепитися» за ту безперервність, що збереглася найбільшою мірою, і вже від неї відштовхуватися в плануванні стратегії відновлення», – прокоментував О.С. Чабан.

Психологічна гнучкість потребує 3 складових:

- ментальної (що людина робить для власної душі?);
- фізичної (що людина робить для власного тіла?);
- соціальної (що інші роблять для душі й тіла людини?).

Інакше кажучи, щоденна турбота про тіло (спорт, догляд, гігієнічні ритуали й т. ін.) позитивно впливає на емоційний стан пацієнта.

Стрес в умовах війни відрізняється від свого «товариша» в мирний час за багатьма параметрами: у 100% випадків поєднується з порушенням базових потреб людини (відсутність води, дефіцит їжі, тепла), іншими дистресовими факторами (тривала депривація, вимушені переміщення, розлука й ін.); він глобальніший, колективний, кардинально змінює долі людей, має іншу траєкторію трансформації. До того ж уникнення дистресового впливу війни за рахунок еміграції зумовлює появу нових стресів через облаштування в країні з іншими культурою, мовою, законодавством. Обставини складаються так, що жоден вибір людини не задовольняє.

«Специфіка дистресу в умовах війни в Україні: у мешканців східних і південних регіонів спостерігаються катастрофічний стрес і тривога, в міру віддалення від «гарячих» точок вони змінюються на тривожний, депресивний, паранояльний стрес. Форми стресу дифузно переходять одна в іншу. Тому пацієнт у Дніпрі, Львові чи той, хто переїхав до безпечної Аргентини, однаково страждатимуть від відчуття тривоги, задишки, порушення сну й т. ін.», – наголосив доповідач.

За те, чому стрес / дистресові переживання в умовах війни більш провокативні для здоров'я людини, ніж у мирний час, відповідальні кілька факторів, а саме:

- неочікуваність і стійке психологічне відчуття «невіри», неможливість прийняти факт війни;
- відчуття обману й зради, зумовлене багаторічною асоціацією російського народу з «дружнім» і «родинно пов'язаним», з образом «захисника» й «борця з нацизмом», «рятівника світу»;
- суттєві й різкі зміни життя у величезній кількості людей одночасно;

- втрата близьких і знайомих, із ким стикнувся практично кожний українець;

- катастрофічно порушений розпорядок життя (від планів на день до планів на декілька років вперед);

- відсутність досвіду проживання колективного стресу (надія, що людину «підхоплять» і підтримають оточуючі, досить примарна); перебування на етапі «думай сам, вирішуй сам, роби сам – і те, що ти зробиш, залишиться твоєю відповідальністю та стане твоїм майбутнім»;

- постійні «гойдалки» між страхом, панікою та тривогою з короткочасним заспокоєнням і душевним підйомом;

- гротескні та жахливі сцени побаченого, прочитаного й почутого (особливо коли йдеться про вбитих і скалічених жінок і дітей);

- новий вид «входження» травми – наближення жахливої реальності з входом в індивідуальну свідомість через детальні розповіді очевидців, записи перехоплених телефонних розмов, відеозаписи допитів й інших подій війни;

- паранояльні відчуття небезпеки у відносно спокійних місцях (в осіб, які переїхали у Європу, західні області України);
- поєднання психічних травм із впливом страждань, голоду, холоду, хвороб;

- масові (колективні) психотравми всього населення України одночасно.

«Війну росії проти України однозначно слід розцінювати як колективну травму на кшталт Голодомору (з тією відмінністю, що свідків війни дуже багато, вони діляться травматичним досвідом). Це величезне випробування для українського народу», – переконаний професор О.С. Чабан.

Основні емоції стресових і постстресових проявів – страх, відчуття жаху, тривога, емоційна травматична пам'ять, емоційна збудливість, лабільність, депресія, відчуття «душевної пустки», гнів, злість, самотність, меланхолія, спустошеність, сором. Вони стають основою широкого діапазону психосоматичних і психічних розладів, впливають на ефект лікування основного захворювання.

«Хочу підкреслити, що емоційні прояви (не розлади!) спостерігатимуться в кожного українця, який переживає війну. Проаналізувавши, яка емоція наразі переважає в суспільстві – страх чи тривога, переконався, що тривога. Твердження «я не знаю, як жити далі», «хвилююся, коли й чим усе завершиться», особливо зібраний «тривожний чемоданчик» біля входу в квартиру є чіткими ознаками тривоги», – резюмував доповідач.

До нетипових проявів хронічного стресу належать часті переїдання; передчасна поява сивини та/або ранне облісіння; підвищена чутливість до болю; загострення нюху та печія в очах; низька фертильність (і в чоловіків, і в жінок); напади жару навіть у прохолодну погоду; часте сечовипускання; здуття живота; проблеми зі шкірою; лейконіхія (білі плями та смужки на нігтях); часті соматичні хвороби, в тому числі інфекційні; синдром професійного вигорання; зловживання алкоголем або іншими психоактивними речовинами; відсутність задоволення від життя; «день бабака».

Реакцію людини на драматичні події науковці називають травматичним стресом. Він вважається нормальною відповіддю на аномальні обставини, що виходять за рамки звичайного життєвого досвіду людини (як-от війна, насилля, тортури й т. ін.). На травматичний стрес вказують такі ознаки: щойно (хвилини / години / кілька днів) людина пережила сильну психотравму; вона дезорієнтована, розгублена, збуджена або різко загальмована, плутається в місці перебування, лякається раптових різких звуків/жестів, помиляється в хронології подій, має порушення сну, часто заперечує те, що відбулося. Зазвичай (але не завжди) стан травматичного стресу стабілізується навіть без терапії, коли людина повертається у звичні умови.

«Є 5 фундаментальних принципів корекції травматичного стресу. По-перше, слід пам'ятати, що перед вами пацієнт-дитина», який потребує простих пояснень і чітких вказівок. По-друге, не варто недооцінювати важливість фізичного контакту: якщо людина не відсторонюється, дотик не менш потрібен, ніж слова. Третє правило – демонструйте пацієнту, що

ви поряд, не залишайте його через дрібні справи, не відволікайтеся на інші задачі. Спробуйте переконати людину, що «ми» важливіше, ніж «ти»: лікарі, родичі, суспільство допомогатимуть і підтримуватимуть. Й останній принцип: наголосити на тому, що робити важливіше, ніж відчувати. Рутинні заняття, праця відволікають від тяжких деструктивних думок», – підкреслив Олег Созонтович.

Техніки роботи з пацієнтом у стані травматичного стресу

- Назвіть своє ім'я та запитайте ім'я людини. Періодично звертайтеся до пацієнта на ім'я. Будьте поруч і говоріть про це («Я з тобою»).
- Візьміть пацієнта за руку, попросіть дивитися на вас і стиснути вашу руку у відповідь на ваше рукостискання. Говоріть спокійно, але чітко та зрозуміло.
- Запитайте щось дуже просте, що потребує відповіді так/ні або просто кивка голови («Ви хочете пити?», «У вас є телефон?», «Ви самі чи з кимось?»).
- Намагайтеся повернути людину в реальність (запитайте, якого кольору її одяг або що вона тримає в руці).
- Попросіть, щоб, дивлячись на вас, людина повільно й глибоко подихала. Подихайте разом із нею. Попросіть нагукати пальцями простий ритм, який ви встановили.
- Запитайте, чи хоче пацієнт комусь зателефонувати.
- Повторюйте, що людина тут не сама і що їй допоможуть.
- Дайте пацієнту теплої чаю, спитайте, чи потрібен цукор або ложка (уточнення щодо будь-чого, що вимагає простої відповіді та дії).
- Попросіть пацієнта допомогти вам у чомусь простому (перенести, подати, написати).
- Не уточнюйте, що відбулося, навіть коли пацієнт сам починає про це говорити. Звертайте увагу людини на нинішні події, а не на травматичний досвід у минулому, не «відновлюйте» її пам'ять на психотравму.
- Говоріть про мирне життя та сім'ю співрозмовника. Дотримуйте його до свого мирного життя, а не себе – до його «війни».
- Не бійтеся говорити про власні переживання. Не бавтеся в «психологічного супергероя».
- Зберігайте спокій. Пацієнти часто пропускають поради лікаря повз вуха, однак реагують на спокійну інтонацію голосу, розміреність рухів, вираз обличчя, погляд. Намагайтеся важливі речі говорити, дивлячись в очі пацієнту і торкаючись його руки чи плеча.
- Вловлюйте настрій пацієнта. Якщо він відсторонюється, уникає фізичного контакту, не варто вдаватися до рукостискань чи обіймів.
- Демонструйте впевненість у власних діях. Станьте опорою для розгубленого пацієнта.
- Будьте готові до прийняття того факту, що ви не все-сильні. Навіть якщо не вийшло, пам'ятайте, що ви намагалися й зробили все, що могли.
- Беріть до уваги, що люди завжди мають потребу в афіліації, тобто прагнуть перебувати в товаристві, налагоджувати теплі стосунки, такі як дружба, кохання. Це закладено генетично. Блокування афіліації провокує відчуття самотності, відчуження, фрустрації.

Найчастіше під час війни зустрічаються гострі стресові розлади, а після її завершення – ПТСР. Короткочасні стресові розлади тривають від кількох годин до кількох днів, часто проявляються оглушеністю, дезорієнтованістю, сплутаністю свідомості. Досить часті епізоди забування (фрагментарна пам'ять), порушення послідовності подій у пам'яті. Для гострих стресових розладів характерні збудження, швидка мова, бажання постійно бути в русі (навіть під час сидіння) або

Ньюрексан модулює функціональні зв'язки між мигдалиною та префронтальною корою при стресі:

результати плацебо-контрольованого перехресного дослідження

Тривалий стрес чинить значний вплив на стан здоров'я, призводячи до появи різноманітних розладів, як-от нервозність, безсоння, тривога, депресія та гіпертонія. Для подолання цих проявів використовується широкий спектр ліків, зокрема бензодіазепіни, інгібітори зворотного захоплення серотоніну й екстракт звіробію, проте вони спричиняють побічні ефекти під час тривалого застосування.

Ньюрексан (Nx4, «Хеель ГмбХ», Німеччина) – лікарський препарат на рослинній основі, що складається з низькоконцентрованих екстрактів вівса (*Avena sativa*), кави (*Coffea arabica*), пасифлори (*Passiflora incarnata*) та мінеральної солі валеріанової кислоти (*Zincum isovalerianicum*). У клінічній практиці Ньюрексан продемонстрував антистресову дію без побічних ефектів. У обсерваційному дослідженні за участю людей із клінічними проявами нервозності прийом Nx4 сприяв значному полегшенню симптомів (Hubner et al., 2009). Тривалий час лишалися маловивченими механізми дії препарату Ньюрексан, тому значний інтерес становлять результати нового дослідження вчених із лабораторії клінічної афективної нейровізуалізації CANLAB (м. Магдебург, Німеччина).

Дослідження NEURIM: мета та предмет вивчення

Мозок працює навіть за відсутності зовнішніх завдань. У стані спокою можна вивчати базову функціональну організацію мозку. Проте стрес впливає на мозок навіть у стані спокою, змінюючи так звану функціональну зв'язність, під якою розуміють сукупність зв'язків між різними ділянками. Раніше було встановлено, що стрес може порушувати функціональну зв'язність у стані спокою (resting-state functional connectivity, rsFC) між регіонами, відповідальними за регуляцію емоцій, а саме між мигдалиною та різними ділянками кори (Kim et al., 2011; van Marle et al., 2010; Veer et al., 2011).

Для візуалізації впливу стресу на різні ділянки та мережі мозку в галузі нейронаук широко використовується функціональна магнітно-резонансна томографія (фМРТ). У рамках дослідження NEURIM за допомогою фМРТ вивчається вплив препарату Nx4 на функціональну зв'язність різних ділянок мозку в стані спокою та при виконанні стресових завдань. У нещодавно опублікованому аналізі дослідження NEURIM препарат Nx4 зменшив сприйнятливість до відволікання під час завдання слухового розрізнення (Mayer et al., 2021), а також активацію мигдалини у відповідь на негативні емоційні стимули порівняно з плацебо у здорових осіб із легким або помірним стресом (Herrmann et al., 2020). Метою нового аналізу дослідження NEURIM стало вивчення функціональних зв'язків мигдалини в стані спокою до початку стресового тесту в здорових добровольців.

Вважається, що мигдалині належить ключова роль у виявленні ознак загрози, виникненні відчуття страху й ініціації реакції на стрес. Хоча аферентні проєкції з багатьох ділянок кори головного мозку сприймаються базолатеральним мигдалеподібним тілом, центромедіальне мигдалеподібне тіло (СеМА) надсилає вихідні дані до автономних центрів відповіді, що включають гіпоталамус і стовбур мозку, а також до передньої поясної кори, яка опосередковано впливає на інші ділянки кори головного мозку. Субрегіон СеМА виявився сильніше пов'язаним із таламусом в умовах загрози, а також із мозочком, таламусом і середнім мозком у пацієнтів, які страждають на генералізований тривожний розлад (Etkin et al., 2004).

Предметом інтересу авторів цього аналізу були фонові зміни функціональних зв'язків СеМА з різними ділянками кори, на тлі яких розпочинається вплив гострого стресу, а також можливості фармакологічної модифікації реакції на стрес і фактичної активації мигдалини. Ефекти оцінювали за допомогою двох різних методик обробки зображень фМРТ – аналізу глобальної щільності функціональних зв'язків (gFCD) і підходу на основі розпізнавання зон інтересу (seed-based approach). Докладний опис методик і статистичних аналізів дослідження можна знайти в оригінальній статті.

Дизайн та учасники

За дизайном дослідження NEURIM є рандомізованим плацебо-контрольованим подвійним сліпим перехресним із застосуванням двох послідовностей лікування – Nx4-плацебо та плацебо-Nx4.

Учасниками були здорові чоловіки віком від 31 до 59 років із легким або помірним хронічним стресом, який визначали за скринінговою шкалою хронічного стресу Трієрського опитувальника хронічного стресу (TICS-SSCS) при оцінках ≥ 9 і ≤ 36 балів, а також за шкалою самосприйняття вираженості стресу при оцінках >9 балів. Загалом включили 40 учасників, яких рандомізували у співвідношенні 1:1 для отримання послідовності Nx4-плацебо або плацебо-Nx4, з наступним перехрестом. Учасники отримували одну дозу (три таблетки) Nx4 або плацебо в перший день дослідження, а потім, після періоду відмивання від 7 до 35 днів, отримували зворотну послідовність лікування в другий день дослідження (рис.). В обидва дні дослідження виконували тестові процедури: електроенцефалографію, фМРТ і сесии психологічного тестування.

У цій публікації описано аналіз даних фМРТ у стані спокою, отриманих безпосередньо перед введенням дози (момент RS0) і через 40-60 хв після введення дози (момент RS1) до початку стрес-тесту.

Результати та їхнє значення

Відсутність помітних gFCD-вузлів у мигдалині та відсутність впливу Nx4 на gFCD мигдалини. Первинною метою цієї частини дослідження було оцінити вплив Nx4 на функціональну зв'язність мигдалини. Аналіз gFCD широко застосовується для ідентифікації основних кортикальних і підкіркових центрів комунікацій у стані спокою. Автори прагнули включити мигдалеподібне тіло до аналізу gFCD через його ключове анатомічне та функціональне значення для кортикальних і підкіркових структур. Однак у мигдалеподібному тілі фМРТ не виявила помітних вузлів комунікацій. Цей результат можна пояснити тим, що від моменту RS0 до моменту RS1 учасники не отримували стресового завдання, а до початку дослідження страждали на легкий або помірний стрес. Тому дослідники також не змогли виявити вплив Nx4 на gFCD лівої центромедіальної мигдалини.

Nx4 зменшив gFCD у медіальній префронтальній корі. Аналіз gFCD виявив медіальну префронтальну кору як відповідний функціональний центр, на який впливає Nx4. Відомо, що ця ділянка кори бере участь у регуляторному контролі поведінки під час переживання аверсивної події, як-от стрес або страх.



У медіальній префронтальній корі глобальна щільність функціональних зв'язків була значно меншою після прийому Nx4 порівняно з плацебо, що свідчить про розслаблювальний ефект Nx4.

Nx4 модулює rsFC лівої центромедіальної мигдалини та префронтальної кори. Аналіз даних фМРТ на основі зон інтересу (seed-based approach) підтвердив модуляційний ефект Nx4 на функціональну зв'язність префронтальної кори. Автори продемонстрували, що Nx4 значно посилює негативні зв'язки в стані спокою між лівою центромедіальною мигдалиною та медіальною префронтальною корою, а також дорсолатеральною префронтальною корою. Встановлено, що активність лівої центромедіальної мигдалини в стані спокою негативно корелювала з активністю зазначених ділянок кори, а сила цих функціональних зв'язків у стані спокою значно збільшувалася після прийому Nx4 порівняно з плацебо.

Вплив Nx4 на функціональну зв'язність може бути пов'язаний із регуляцією настрою та тривоги

Зв'язок між мигдалиною та префронтальною корою належить вирішальна роль в інтеграції афективної інформації в когнітивну обробку (Etkin et al., 2011; Gold et al., 2016; Monk et al., 2008). Відповідно до моделі когнітивного контролю емоцій, перехресний зв'язок між мигдалеподібним тілом, префронтальною корою і передньою поясною звивиною являє собою нейронний ланцюг регуляції емоцій (Ochsner, Gross, 2005). Дорсолатеральній префронтальній корі, зокрема, належить важлива роль у відмежуванні від негативних подразників і думок, пригніченні діяльності мигдалини (D'Esposito et al., 1999; Ochsner, Gross, 2005).

Сила перехресного зв'язку між медіальною префронтальною корою й мигдалеподібним тілом у стані спокою визначає резерви регуляції емоцій. У стресових умовах, а також у пацієнтів із тривожними розладами порушується rsFC між мигдалиною та медіальною префронтальною корою (Kim et al., 2011). Було показано, що підвищення активності медіальної та латеральної префронтальної кори супроводжує зниження активності мигдалеподібного тіла під час виконання завдань емоційної регуляції (Ochsner, Gross, 2005; Simmons et al., 2008), що також спостерігається при щоденному застосуванні стратегій емоційної регуляції (Drabant et al., 2009).

Попередні дослідження показали, що цей негативний функціональний зв'язок між мигдалиною та медіальною префронтальною корою корелює з нижчим рівнем тривожності (Gee et al., 2013; Kim et al., 2011, 2012; Vytal et al., 2014). Крім того, було показано, що набуття здатності до емоційної регуляції в ході розвитку людини супроводжується заміщенням позитивної на негативну функціональну комунікацію мигдалеподібного тіла з префронтальною корою (Gee et al., 2013).

Згідно із цими висновками та враховуючи широко визнаний зв'язок між регуляцією емоцій і низхідним модуляторним ефектом префронтальної кори на мигдалину, посилений негативний rsFC мигдалини з префронтальною корою під дією Nx4 у цьому дослідженні свідчить про те, що Nx4 посилює функціональний зв'язок між мигдалеподібним тілом і ділянками кори відповідно до потреби обробки настрою та тривоги. Цей ефект може пояснювати антистресову активність препарату Nx4.

Висновки

У стані спокою у здорових чоловіків із легким або помірним стресом препарат Nx4 (Ньюрексан) зменшував глобальну функціональну зв'язність префронтальної кори й посилював функціональний зв'язок між лівим центромедіальним мигдалеподібним тілом і префронтальною корою, що має значення для регуляції емоцій і реакції на стрес. У подальших дослідженнях слід визначити, чи цей механізм відображає посилений регуляторний контроль мигдалеподібного тіла в стані спокою та чи визначає він знижену сприйнятливість до стресу.

За матеріалами: Chand T., Alizadeh S., Li M., et al. Nx4 modulated resting-state functional connectivity between amygdala and prefrontal cortex in a placebo-controlled, crossover trial. *Brain Connect.* 2022 Jun 10. doi: 10.1089/brain.2021.0189.

Підготував Ігор Петренко

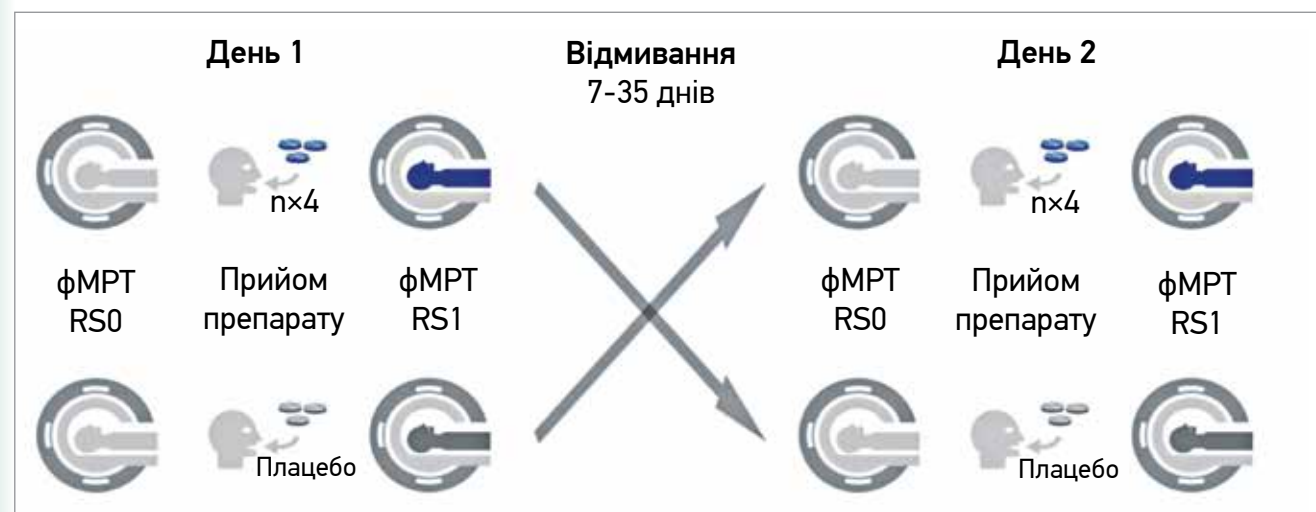


Рис. Перехресний дизайн дослідження

В обидва дні випробування базове сканування фМРТ виконувалося безпосередньо перед прийомом препарату (момент RS0), а наступне – приблизно через 1 год після прийому препарату (момент RS1), без будь-яких тестових завдань, пов'язаних зі стресом, між ними. Учасники перехресного дослідження отримували Nx4 у день 1 і плацебо в день 2 або навпаки. Отже, загалом було виконано чотири сканування фМРТ у кожного учасника.

Дієтичні рекомендації щодо мігрені: реалії та перспективи



О.А. Мартинчук

Мігрень є хронічним виснажливим, подеколи інвалідизувальним захворюванням, яке часто спричиняє суттєве зниження якості життя. На мігрень страждають приблизно 2% населення світу. Хронічна мігрень призводить до значних економічних витрат для суспільства. Наприклад, у США прямі та непрямі витрати на мігрень перевищують 20 млрд доларів на рік. Багато пацієнтів, у яких традиційне лікування мігрені виявилось малоефективним, часто шукають додаткових втручань, які могли би полегшити перебіг захворювання (зменшити частоту, вираженість і тривалість нападів), включаючи й корекцію харчування. Про сучасні можливості модифікації перебігу мігрені за допомогою дієтичних рекомендацій у межах науково-практичної конференції «Дні нутриціології та дієтології в Одесі» розповів віцепрезидент Асоціації дієтологів України, доцент кафедри внутрішньої медицини № 1 Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця (м. Київ), кандидат медичних наук Олександр Аркадійович Мартинчук.

Доповідач зазначив, що спроби контролювати перебіг мігрені за допомогою харчування мають свою тривалу передісторію. Протягом століть шлунково-кишкові прояви нападів мігрені спонукали до висунення численних дієтологічних гіпотез щодо етіології мігренозного болю. Також накопичилося чимало свідчень про можливість існування зворотного зв'язку, тобто здатність біологічних механізмів мігрені впливати на харчовий раціон. Не виключається поєднання обох поглядів: хвороба впливає на раціон, а спожиті продукти харчування – на прояви хвороби. Також висувається гіпотеза стосовно того, що мікробіота кишечника впливає на мозок через вісь «кишечник – мозок», хоча доказів цього також недостатньо.

Більшість досліджень щодо зв'язку дієти та мігрені не досягають бажаного порогового рівня для складання доказових дієтичних рекомендацій, часто через низьку якість і непослідовний дизайн, неузгодженість результатів і невідповідний розмір вибірки (Martin V.T., 2016). Однак лікарю важливо надати пацієнту з мігренню обґрунтовані рекомендації щодо особливостей харчування. Якщо хворий самостійно вдаватиметься до пошуку певних харчових тригерів шляхом вилучення тих чи інших продуктів або намагатиметься слідувати певним моделям харчування, це може призвести до серйозних несприятливих наслідків.

Тому на сьогодні важливо розуміти, які докази наразі існують і що ми можемо порекомендувати хворим. Можливо, дієтичні рекомендації допоможуть не всім пацієнтам із мігренню, оскільки індивідуальну ефективність такого лікування спрогнозувати досить важко, проте вони й не зашкодять. У багатьох осіб дієтичні втручання можуть зменшити тягар мігрені завдяки скороченню кількості нападів і зниженню ризиків хронічної коморбідності; вони можуть виявитися менш затратними, зручнішими та матимуть менше побічних ефектів, аніж фармакологічні втручання.

На сьогодні Американська академія неврології виокремлює такі немедикаментозні напрями для покращення проявів мігрені: управління вагою, режим харчування, уникнення окремих продуктів, достатність окремих продуктів, використання дієтичних добавок

(табл. 1). Розгляньмо докладніше, які переваги та недоліки має кожен із цих підходів.

Співвідношення омега-3 й омега-6 поліненасичених жирних кислот

Режим харчування за раціоном, здатним забезпечити підвищене співвідношення омега-3 й омега-6, порівняно з типовою американською дієтою демонструє найвищий рівень доказовості щодо пом'якшення нападів мігрені. Зокрема, J.D. Mann і співавт. (2018) у 12-тижневому дослідженні продемонстрували, що в пацієнтів групи високого вмісту омега-3 (1500-2000 мг на добу) та низьким умістом омега-6 (загалом <2% добового калоражу) спостерігалось значніше зменшення кількості днів із головним болем на місяць, аніж у групі лише з низьким умістом омега-6 (-8,8 проти -4,0), а також вираженіше зменшення тривалості головного болю на день (-4,6 проти -1,2 год). Окрім того, відзначалися відмінності в балах оцінки впливу головного болю НІТ-6 (-7,5 проти -2,1), поліпшення психологічного стану та пов'язаної зі здоров'ям якості життя.

Проте надзвичайно низький рівень споживання омега-6, забезпечений у цьому дослідженні для обох груп лікування, є малореалістичним у сучасних умовах харчування. Омега-6 жирні кислоти містяться у великих кількостях у первинних рослинних оліях, які використовуються при харчовій обробці (олії канолі, соняшнику, кукурудзи й сої) та в багатьох закладах харчування, тому суттєво знизити споживання цих жирів видається малоімовірним.

Дещо пізніше було показано, що дієта з високим співвідношенням омега-3 й омега-6 порівняно дає змогу впливати на пул циркулювальних ліпідних медіаторів (оксиліпінів), які спонукають запуск мігренозного нападу (Ramsden C.E. et al., 2021).

Мігрень і голод

Природні експерименти з релігійними постами та регулярні постування в нічний період дають підстави

визнати голодування тригером як головного болю, так і нападів мігрені. Тому наразі загальні рекомендації щодо запобігання нападам мігрені, спричиненим голодуванням, імітують рекомендації з контролю рівня глюкози в крові в осіб із діабетом:

- уникати тривалих періодів без їжі;
- 5-6-разове харчування, що включає прийом білкової їжі невеликими порціями;
- уникати вживання продуктів із високим умістом рафінованих цукрів;
- споживати продукти з високим умістом складних вуглеводів і клітковини.

Механізм впливу голоду на мігрень наразі недостатньо вивчений. Спроби пов'язати його з рівнем глюкози крові виявилися безуспішними, оскільки виявилось, що низький рівень глікемії безпосередньо не провокує головний біль. Заміри рівня глюкози в крові натще між нападами в різних дослідженнях не виявили жодних закономірностей при порівнянні людей із мігренню та здоровою контрольною групою (Pearse J., 2015).

Незважаючи на недостатню кількість прямих доказів на користь дієтичних втручань для уникнення мігренозних нападів, спричинених голодуванням, сучасні рекомендації щодо регулярного прийому їжі з переважанням складних вуглеводів є низькоризиковими, нескладними для виконання та відповідають загальним дієтичним рекомендаціям.

Підтримка гідратації

Головний біль є поширеним симптомом зневоднення, що може спричинити напад мігрені в схильних до неї осіб. Відсутність добре спланованих інтервенційних досліджень із відповідним дизайном не дає змоги виявити чіткі відмінності або порекомендувати вживання конкретної кількості рідини пацієнтам із мігренню. Проте, враховуючи безліч переваг належної гідратації та її відносно невелику складність, пацієнтів із мігренню можна орієнтувати на послідовне дотримання наявних норм споживання рідини.

Згідно з Довідником харчових раціонів США адекватний рівень споживання води становить 2,7 л для дорослих жінок (із них приблизно 2,2 л у формі рідин, а решта – вода, що надходить із харчових продуктів) і сумарно 3,7 л води для дорослих чоловіків (із них приблизно 3,0 л рідин). Європейське агентство з безпеки харчових продуктів рекомендує дещо нижчий рівень споживання води – сумарно 2,0 л води на добу для дорослих жінок і 2,5 л води на добу для дорослих чоловіків.

Продовження на стор. 18.

Таблиця 1. Дієтичні підходи для покращення проявів мігрені				
Управління вагою	Режим харчування	Уникнення окремих продуктів/нутриєнтів	Достатність окремих продуктів/нутриєнтів	Дієтичні добавки
Біаріатрична хірургія Модифікація способу життя: дієта + фізична активність	Прийом їжі: часто, малими порціями Макронутрієнтний склад: • контроль співвідношення омега-3 й омега-6; • помірний уміст вуглеводів; • кетогенність; • низький уміст жирів	Визначити й уникати тригерів: • перелік потенційних харчових тригерів, яких слід уникати; • ведення журналу харчування для фіксації тригерів; • класична елімінаційна дієта; • елімінаційна дієта на основі імунологічного аналізу	Наднормові значення можуть запобігти мігрені: • вода; • вітамін D; • магній	Підлягають перегляду щодо доказовості: • біолокопінник; • магній; • піретрум дівочий; • рибофлавін; • коензим Q ₁₀

Зловживання алкоголем на тлі емоційних розладів: вчасно побачити та допомогти

Гравюра «Провулок джину» авторства Вільяма Хогарта, створена в дні так званої лондонської джиноманії 1751 року, дотепер залишається переконливою ілюстрацією грізних наслідків алкогольної залежності. Спочатку джин використовувався англієцями як мікстура при подагрі, порушеннях травлення, але згодом через дешевизну його вживання набуло нечуваних масштабів, спричинило зниження народжуваності (напій називали «руйнівником материнства») та вибух злочинності. Батьки навіть частували джином малюків, щоб ті краще засинали. «Джинову лихоманку» вдалося зупинити лише шляхом запровадження урядом вимушених жорстких обмежень на рівні держави.



О.О. Чабан

Невипадково з презентації цього художнього шедевра розпочав виступ, присвячений зловживанню алкоголем на тлі емоційних розладів, завідувач кафедри медичної психології, психосоматичної медицини та психотерапії Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця, доктор медичних наук, професор Олег Созонтович Чабан (м. Київ).

«Життя розділяється на «до» та «після», в емоційній палітрі домінують шок, біль, розпач, втрати, сльози, безсилля й нерозуміння, як жити далі, – до такого «купажу» відчуттів, що нині спостерігається в більшості українців, нерідко долучається ще й алкогольна залежність. Украй поширений тандем – поєднання посттравматичного стресового розладу (ПТСР) й алкогольної залежності», – констатував спікер. Міркуваннями щодо того, як запідозрити, вчасно виявити й лікувати цю патологію, він поділився з колегами 24 червня в рамках доповіді на PSM 2022.

«Бомба сповільненої дії»: як розпізнати ПТСР

Відповідно до статистичних даних, 50-70% людей протягом життя проживають щонайменше 1 травматичну подію. Близько 5-8% осіб у дорослій популяції (частіше жінки) страждають на ПТСР. Зазвичай протягом пів року симптоми ПТСР минають, однак у третини потерпілих спостерігається його перехід у хронічну форму. Критерії ПТСР та основні психоемоційні порушення, властиві йому, наведені в таблицях 1-2.

ПТСР часто поєднується з біполярним розладом, депресією, порушеннями, зумовленими вживанням психоактивних речовин, тілесними ушкодженнями / хронічним болем, психозом, розладами особистості, спробою суїциду. Супутню патологію виявляють у 79% жінок і 88% чоловіків.

Чому пацієнти починають зловживати алкоголем?

- Серед причин найчастіше виокремлюють такі:
- наявність алкогольної залежності в минулому чи схильності до неї;

був КОЛМЕ, став МІДЗО!

Невидима підтримка у боротьбі з хронічним алкоголізмом!

• Безпечність – не викликає загрозливих життю ускладнень при вживанні алкоголю

• Більш «м'яка» дія

• Не має смаку, запаху та кольору

• Контрольований засіб

Інформація для спеціалістів галузі охорони здоров'я.
Повна інформація про препарат міститься в інструкції для медичного застосування.

Склад: Діюча речовина: 1 крапля містить 3 мг активної речовини ціанаміду; 1 мл крапель містить активної речовини ціанаміду 60 мг; допоміжні речовини: кислота сорбінова, кислота оцтова, льодяна, натрію ацетат тригідрат, вода для ін'єкцій. Лікарська форма. Краплі для перорального застосування. Основні фізико-хімічні властивості: безбарвна, прозора рідина зі слабким запахом оцтової кислоти. Показання. Лікування хронічного алкоголізму та профілактика рецидивів. Протипоказання. Тіжкі серцеві захворювання, захворювання дихальних шляхів зі зниженим функції дихальця, серцева, печінкова, ниркова недостатність, підвищена індивідуальна чутливість до препарату. Печінкова енцефалопатія. Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій. Слід уникати призначення препарату МІДЗО® разом з метронідазолом, ізоніазидом, фенітоном та іншими інгібіторами алелостат дегідрогенази, які можуть посилювати реакцію взаємодії з алкоголем. Після прийому препарату МІДЗО® перерва має становити не менше 10 днів. МІДЗО® несумісний із препаратами алергічної групи (із паральдегідом та похідними хлоралу). Особливості застосування. МІДЗО® можна розпочинати тільки під наглядом лікаря та з відомою пацієнта. Можливе виникнення реакції на алкоголь, який діється в деяких лікарських засобах (харчових продуктах). Лікування препаратом МІДЗО® можна розпочинати лише після черг 12 годин після останнього вживання алкоголю. З обережністю застосовувати препарат у випадках, коли реакція на етиловий спирт з алкоголем може призвести до ризику для здоров'я пацієнта: при гіпертиреозі, цукровому діабеті, епілепсії, серцево-судинних захворюваннях, бронхіальній астмі, гострому та хронічному нефриті. Довгострокового лікування слід уникати. Але за необхідності слід контролювати функцію щитовидної залози, оскільки були спостережені випадки гіпотиреозу. Рекомендують проводити оцінку пацієнта кожні 6 місяців. Ризик виникнення. При одночасному прийомі з алкоголем виникають такі симптоми: гіперемія шкіри, відчуття кульгавості в голові та шиї, нудота, тошнота, утруднене дихання, слабкість, нечіткість зору, різке потовиділення, біль у грудях. У більш тяжких випадках – блювання, зниження артеріального тиску, пригнічення дихання, колапсостан. Характер і ступінь тяжкості симптомів залежать від кількості вжитого алкоголю та прийнятого препарату. У тяжких випадках необхідно провести симптоматичну терапію, спрямовану на підтримку функції дихальної та серцево-судинної системи, внутрішньовенне введення антигістамінних препаратів. Застосування у період вагітності або годування груддю. Протипоказано застосування препарату у період вагітності або годування груддю. Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами. Слід бути обережним при керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами, оскільки препарат може спричинити сонливість, втому. Побічні реакції. Препарат зазвичай добре переноситься, якщо хворий не вживає алкоголь. Побічні реакції зазвичай м'які і зникають без зупинки лікування. Характер та частота побічних реакцій з боку ендокринної системи. Рідко: гіпотиреоз. З боку нервової системи. Дуже рідко: депресія, сонливість. З боку статевих органів та молочної залози. Рідко: імпотенція. З боку органів чуття: рідко: дзвін у вухах. З боку травного тракту. Часто: нудота, дискомфорт у ділянці шлунка. З боку шкіри та слизових оболонок. Часто: підвищення сечовиділення. З боку шкіри та підшкірної тканини. Рідко: шкірні висипання, алергічний дерматит (через випадковий контакт з препаратом). Загальні розлади. Часто: підвищена втомированість, запаморочення, зниження апетиту. Більше на результати лабораторних досліджень. Дуже рідко: тимчасовий лейкоцитоз, гранулоцитопенія, апластична анемія, які зникають після закінчення лікування. Були описані випадки вивільнення у тепловиділяючій, аналітичній, тем, які спостерігають при хворобі Ліффера. Такі порушення зазвичай пов'язані з прийомом великих доз ціанаміду протягом тривалого періоду (більше 3 місяців) і зникають після припинення лікування. Категорія відпуску: За рецептом. Заявник: ТОВ «ЗДРАВО». Виробник: СПЕЦІАЛІ ПРОДАКТС ЛАЙН С.П.А., ІТАЛІЯ. РП № UA/18507/01/01

Провулок джину (Вільям Хогарт, 1751)

- перебування в ситуації без контролю зовні (з боку дружини, громади, колег);
- страх (спроба «втопити» страх);
- постійна напруга, переживання, тривога;
- прагнення подолати стресові переживання (побачене, почуте, надумане);
- переживання, пов'язані з домом, сім'єю;
- бажання не виділятися (бути «як всі», «своїм»);
- розгубленість, втрата фаховості та власної місії;
- бездіяльність і «гаяння часу».

Таблиця 1. Критерії ПТСР	
Повторне переживання Болючі спогади (періодичні, неконтрольовані) Відчуття, ніби травматична подія відбувається знову Тривожні сни Гра, що відображає травматичні спогади (в дітей)	Уникання Спогадів про подію, думок про неї, почуттів Будь-яких нагадувань про травму (людей, місць, дій, ситуацій)
Негативні зміни переконань і почуттів Зміна переконань про себе, інших осіб, світ загалом (часто з негативним відтінком) Почуття страху, провини, сорому, гніву, відокремленості Втрата інтересу до того, що раніше приносило радість або було важливим	Гіперреактивність Підвищена тривожність Надмірна пильність та очікування небезпеки Порушення сну й концентрації уваги Дратівливість, спалахи гніву Ризикова чи самошкодливальна поведінка

Таблиця 2. Основні психоемоційні порушення, типові для ПТСР			
Соматичні	Когнітивні/психічні	Емоційні	Поведінкові
Озноб Утруднене дихання Запаморочення Підвищений артеріальний тиск Непритомність Порушення, слабкість Скреготіння зубами Головний біль, інші больові синдроми Тремор Нудота Надмірне потовиділення Прискорене серцебиття Судоми	Звинувачення інших людей Зниження розумових здібностей Сплутаність свідомості Надмірна настороженість Порушення/погіршення орієнтації в просторі Нав'язливі образи Порушення пам'яті Нічні жахи Порушення абстрактного мислення Зниження концентрації уваги Труднощі з прийняттям рішень, вирішенням проблем	Ажитация Тривога Підвищена пильність Уникання Депресія Емоційний шок Порушення пам'яті Стан пригніченості Смуток Почуття провини Неадекватні емоційні реакції Дратівливість Втрата контролю над емоціями	Зловживання алкоголем Асоціальна поведінка Зміна повсякденної активності Труднощі спілкування Зміна сексуальної поведінки Зміна мовленнєвої поведінки Емоційні спалахи Неможливість розслабитися Зміна апетиту Інтенсивний темп життя на стимули Підозрілість Соціальна самоізоляція

16

№ 5-6 (522-523) • 2022 р.

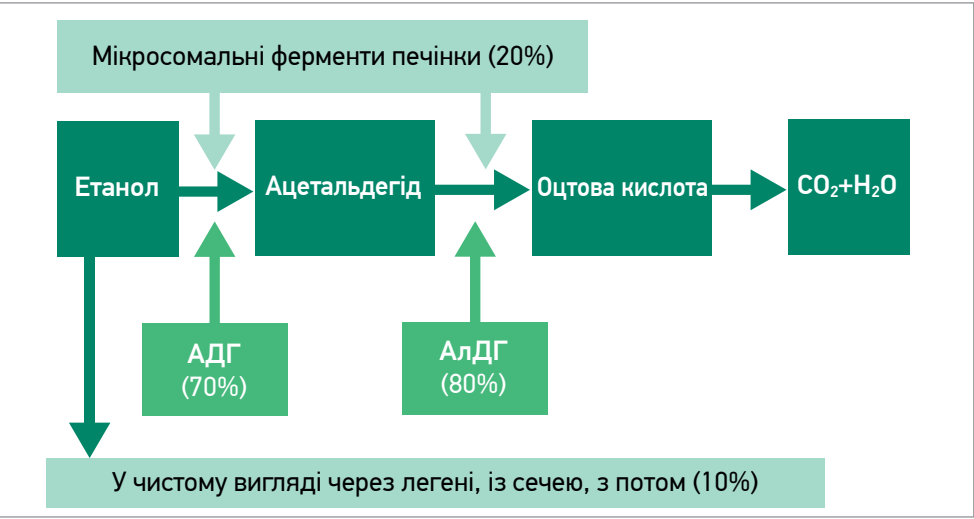


Рис. 1. Метаболізм алкоголю в нормі

Примітки: АДГ – алкогольдегідрогеназа; АлДГ – ацетальдегіддегідрогеназа.

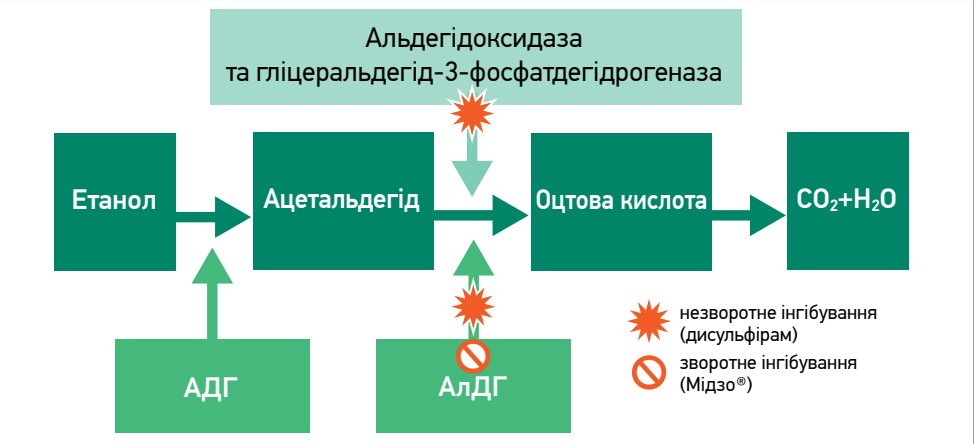


Рис. 2. Вплив препарату Мідзо® та дисульфіраму на метаболізм алкоголю

«Присвячені вивченню ПТСР дослідження, виконані нами у 2014-2017 роках, засвідчили, що негативні ефекти етанолу суттєво перевищують його седативний вплив. Потім пацієнтів «накриває» ще більше», – підкреслив професор О.С. Чабан і дав прості поради, які допомагають запобігти виникненню в людини алкогольної залежності.

- Пам'ятайте, що війна завершиться, ви повернетеся в мирне життя, де зловживання алкоголем стане продовженням війни.
- Не бійтеся бути вищими за ситуацію й не намагайтеся пристосуватися. Панібратство з алкоголем не піднімає, а різко зменшує авторитет.
- Боріться з власними переживаннями.
- Усвідомте, що зловживання алкоголем – найчастіша причина розлучень, проблем із дітьми.
- Пообіцяйте собі утриматися від алкоголю (відшукайте аргумент, дієвий саме для вас).
- Вчасно зверніться до фахівця!

До надмірного вживання алкоголю пацієнтів підштовхують цинізм, відсутність/втрата сенсу життя, надмірна подразливість, відсутність самоконтролю, постійна стурбованість, зневіра, стан «перманентної засмученості», хронічний стрес і дистрес.

«На жаль, нині українське суспільство набуває болючого досвіду колективної травми, що суттєво збільшує ризики, – зауважив Олег Созонтович. – Спостереження, присвячені вивченню гендерних особливостей стресових розладів в українських військових, зв'язку ментального й репродуктивного здоров'я, дали змогу зробити такі висновки. Досліджувані мали високий рівень ознак і схильності до формування ПТСР, виражену субклінічну тривогу. Симптоми були явні в чоловіків і соматично приховані в жінок. У всіх військовослужбовців виявлялися латентна агресія та зниження якості життя, в чоловіків – переважно через соціальну ангедонію, в жінок – через біологічну. В останніх також в умовах війни знижується репродуктивна функція».

Як запідозрити й діагностувати згубну пристрасть

Алкогольна залежність характеризується хворобливим потягом до вживання алкоголю, підвищенням толерантності (зростає опірність організму до алкогольного отруєння за прийому значної кількості алкогольних напоїв), втрачається контроль кількості споживання, виникає синдром відміни. За приблизними підрахунками, зловживання алкоголем скорочує тривалість життя людини на 15-17 років. Воно спричиняє зниження працездатності мозку, порушення пам'яті, уяви, сприйняття.

Алкогольна залежність зумовлюється кількома чинниками, а саме генетичними, епігенетичними та соціально-психологічними. Важливо, що їхня роль рівноцінна – на рівні 30%.

Виділяють такі стадії алкогольної залежності: побутове пияцтво, запійні епізоди, деградація. Алкогольний залежності притаманне ослаблення захисних рефлексів – нудоти, блювання, слиновиділення. У разі прийому великих доз алкоголю можливі галюцинації, гострі психози, втрата пам'яті. Порушуються мотиви поведінки, хворий здійснює вчинки, не властиві йому раніше, не доводить розпочату справу до завершення.

Наштовхнути на думку про надмірне захоплення пацієнта алкоголем можуть дані Госпітальної шкали тривоги й депресії (HADS), оскільки ці стани часто йдуть пліч-о-пліч. У вітчизняному протоколі з лікування ПТСР на третинному рівні надання медичної допомоги серед інших діагностичних інструментів рекомендується застосовувати тест AUDIT. Він розроблений Всесвітньою організацією охорони здоров'я та призначений для виявлення алкогольної залежності. Тест містить 10 запитань, сумарна кількість балів ≥15 дає змогу запідозрити наявність в обстежуваного алкогольної залежності.

Проста перевірка для пацієнта – дати відповідь на 2 запитання.

> Як часто ви випиваєте ≥6 порцій алкоголю на день? (Під порцією мається на увазі 10-12 г чистого спирту, що відповідає 340 мл пива, 150 мл вина чи 50 мл міцного напою.)

> Чи траплялися з вами протягом останніх пів року неприємності, спричинені вживанням алкоголю?

Відповідь на перше запитання «щомісяця або частіше» та стверджувальна відповідь на друге запитання з імовірністю понад 90% вказують на наявність алкогольної залежності.

Досить точною є анкета CAGE: вона має чутливість стосовно алкоголізму на рівні 88%, специфічність – на рівні 83%.

1. Чи виникає у вас думка припинити вживання алкоголю?

2. Чи набридає вам критика інших осіб із приводу вживання алкоголю?

3. Чи спостерігається у вас погіршення самопочуття або відчуття провини через уживання алкоголю?

4. Чи знайома вам ситуація, коли ви розпочинаєте ранок зі вживання алкоголю, щоб заспокоїтися та/або усунути явища похмілля?

Інтерпретація результатів: 2 відповіді «так» свідчать про ймовірну алкогольну залежність.

Марафон, а не спринт: принципи лікування алкогольної залежності

У лікуванні алкогольної залежності виділяють підготовчу стадію, стадію активного антиалкогольного лікування й підтримувальну терапію. «У США в медичній документації трапляється формулювання «пацієнт з алкогольною залежністю, тривалою абстиненцією, перебуває на підтримувальній терапії» стосовно осіб, які повністю відмовилися від алкоголю на термін 10-15 років. Вважається, що підтримувальна терапія триває місяці й навіть роки», – зауважив професор О.С. Чабан.

На підготовчій стадії проводяться дезінтоксикація; симптоматична терапія (лікування супутньої патології); загальнозміцнювальні процедури (дієта, призначення вітамінів та ін.); раціональна психотерапія.

Як заходи активного антиалкогольного лікування застосовуються психотерапія (групова, котра є значно ефективнішою порівняно з індивідуальною: зустрічі анонімних алкоголіків, 12 кроків); призначення антидепресантів (за потреби), сенсibilізувальної (або аверсійної; від лат. *aversio* – відраза) терапії. Препарати для аверсійної терапії призначені для формування стійкої відрази до алкоголю, вони мають характеризуватися низькою токсичністю й хорошим профілем безпеки, бути зручними у використанні.

Після вживання алкоголю у хворих, які приймають аверсійні препарати, з'являються:

- відчуття жару, гіперемія обличчя та тіла через розширення судин;
- пітливість;
- сухість у роті;
- нудота, блювання, слабкість;
- головний біль, запаморочення, відчуття страху.

Така алкогольасоційована реакція триває від 30 хв до 2 год, минає самостійно й не потребує медичного втручання. Коли симптоми зникають, пацієнти зазвичай відчують виснаження, поринають у сон.

«Рекомендую застосовувати в аверсійній терапії алкогольної залежності препарат Мідзо®. Його механізм дії подібний до такого дисульфіраму, проте інгібування ферментів дисульфірамом незворотне, натомість на тлі впливу Мідзо® має зворотний характер (протягом 8-12 год)», – наголосив доповідач.

Метаболізм алкоголю в нормі та на тлі лікування Мідзо® та дисульфірамом схематично зображений на рисунках 1-2.

Ціанамід блокує ферментну біотрансформацію етилового спирту, що призводить до підвищення концентрації його метаболіту ацетальдегіду. Він провокує появу відчутного дискомфорту (приплив крові до обличчя, нудоту, тахікардію, задишку) при вживанні алкоголю, проявляє активність через 45-60 хв і діє до 12 год. У разі переведення пацієнта з прийому дисульфіраму на терапію препаратом Мідзо® потрібно зробити 10-денну перерву для повного очищення організму.

Препарат Мідзо® (ціанамід 60 мг) випускається у формі крапель для перорального застосування у флаконі з крапельницею (4 флакони). Виробляється в Італії. В Україні представлений компанією ZDRAVO.

Основний принцип дії Мідзо® – формування умовно-рефлекторної відрази до алкоголю. Препарат застосовується внутрішньо з будь-якою рідиною, яка не містить алкоголю. В 1 краплі Мідзо® міститься 3 г ціанаміду.

Добова доза – 36-75 мг (12-25 крапель) у 2 прийоми з інтервалом 12 год. Розчин прозорий, не має запаху та смаку. Вміст 1 упаковки розрахований на 1-1,5 міс прийому. Курс лікування – щонайменше 3 міс.

Ціанамід руйнується під дією високої температури, тому його не варто додавати в гарячу їжу та напої.

До переваг препарату Мідзо® як засобу для лікування хронічного алкоголізму та профілактики рецидивів відносять сприятливий профіль безпеки (не спричиняє ускладнень, які загрожують життю); м'якшу дію порівняно з такою дисульфіраму; відсутність смаку та запаху; контрольованість впливу (швидкий початок дії, її тривалість – 12 год).

Підготувала **Олександра Марченко**



КРОКСЕН

Крок до життя!

Сприяє покращенню настрою, надає життєвих сил, сприяє адаптації до складних умов та заспокоєнню

Виготовлено в ЕС

БДНБ є лікарським засобом. Без ГМО. Реєстраційне посвідчення № 3/8-A-4704-68322E від 30/01/2020

Дієтичні рекомендації щодо мігрені:

реалії та перспективи

Продовження. Початок на стор. 15.

Вплив мігрені на контроль метаболізму

Активация гіпоталамуса (зокрема, центру голоду й насичення), що спостерігається під час продромальної фази мігрені, збігається з періодами посиленого потягу до певних продуктів і порушеннями харчової поведінки.

Рівні нейромедіаторів, гормонів і адипоцитокінів відрізняються в мігренозних пацієнтів порівняно з контрольною групою, впливаючи на голод/насичення або контроль метаболізму. Наприклад, рівень орексину А був вищим під час больової фази хронічної мігрені, рівень серотоніну був знижений у періоди між нападами, в мігренозних пацієнтів була виявлена більша резистентність до інсуліну, а також підвищений рівень адипоцитокінів (Rainero L. et al., 2018).

За деякими даними, загальна симптоматика мігрені (біль та інші прояви поганого самопочуття) може впливати на вибір їжі в тому сенсі, що люди з більшою ймовірністю віддадуть перевагу зручності та простоті, а це зазвичай не відповідає профілю корисного харчування в більшості сучасного світу. Сукупно ці спостереження можуть виявитися корисними для пояснення добре описаної кореляції між ожирінням і мігренню, а покращене розуміння цього аспекту в майбутньому може стати підґрунтям ефективніших втручань для профілактики та лікування ожиріння при мігрені.

Підтримка здорової маси тіла

Наразі відомо, що ожиріння пов'язане як з більшою поширеністю мігрені, так і з більшим ризиком прогресування від епізодичної до хронічної мігрені. У більшості проведених досліджень спостерігалось покращення симптомів мігрені після зниження ваги в пацієнтів із надмірною масою тіла й ожирінням після виконання баріатричних хірургічних втручань або зміни способу життя (включаючи дієту) в дорослих і підлітків. Хоча втрата ваги може сприяти зменшенню наявних симптомів, профілактика майбутнього набору ваги також може виявитися важливою для запобігання подальшим загостренням мігрені та розвитку її хронічних форм.

Обмеження кофеїну в раціоні

Дані щодо обмеження вживання кофеїну пацієнтами з мігренню є неоднозначними. Відомо, що в людей із мігренозними станами хронічне вживання кофеїну підвищує ризик розвитку хронічної мігрені та рикошетного головного болю. Разом із тим приблизно в половини постійних споживачів кофеїну після різкого припинення його споживання спостерігається синдром відміни зі зростанням частоти та тяжкості мігренозних нападів, що триває зазвичай 1-2 тиж. Різде припинення споживання кофеїну через 1 міс призводить до покращення симптомів мігрені вищими темпами, ніж у тих, хто знизив споживання кофеїну частково або лишив незмінним. Також було показано, що різке припинення споживання кофеїну може підвищити ефективність лікування гострої мігрені трипланами (Lee C.B. et al., 2013).

Отже, припинення споживання кофеїну може зменшити частоту нападів мігрені в довготривалій перспективі або ж підвищити ризик розвитку рикошетного головного болю.

Вживання алкоголю

Здатність алкоголю спричиняти головний біль, зокрема напади мігрені, є загальновідомим явищем. Пацієнти, що страждають на мігрені, виявляються більш схильними до похмільного головного болю, відчуваючи його частіше й у відповідь на менші дози алкоголю. Також буває складно відрізнити абстинентний головний біль (відкладена реакція на алкоголь) від болю, тригером якого виступив алкоголь (негайний головний біль, спричинений алкоголем).

Наразі не існує опублікованих доказів того, що утримання від алкоголю покращує симптоми мігрені, а також має вплив на якість життя (Panconesi A. et al., 2011). З огляду на можливі соціальні міркування щодо утримання від алкоголю, особи, які страждають на мігрень, можуть знайти переваги в тому, щоб уживати рідше, в помірних кількостях та усвідомлювати інші тригери. Утім, зовсім не обов'язково уникати алкогольних напоїв узагалі.

Мігрень і потяг до продуктів. Харчові тригери

У періоді, що передує мігренозному нападу, часто змінюється потяг до харчових продуктів. Нещодавно виявлено активність гіпоталамуса, що передує нападу мігрені. Це свідчить про біологічне підґрунтя тяги до певних продуктів під час цієї фази (Houle T.T., 2013).

Якщо це спонукає пацієнтів уживати продукти, які вони інакше не обрали б (наприклад, шоколад), цей зв'язок може пояснити, чому люди пов'язують конкретні та рідко вживані ними продукти з нападом мігрені. Тому пацієнти починають розглядати ці продукти як тригери мігрені й виокремлювати «безпечні» та «небезпечні», на їхню думку, продукти.

Уникання підозрюваних харчових тригерів без доказів призводить до дотримання безпідставної обмежувальної дієти (з незбалансованими наслідками з боку споживання нутрієнтів, соціальними наслідками, крайніми обмеженнями у виборі харчових продуктів), розвитку стресу та тривожності у зв'язку з необхідністю дотримання переліку «заборонених» продуктів. Окрім того, пацієнти втрачають час, який можна було би використати на лікування, засноване на доказах. На сьогодні підхід вилучення харчових продуктів із метою запобігання мігренозним нападам не підтвердив своєї ефективності.

Безглюєнова дієта (без целіакії)

Накопичені дані свідчать про можливе існування зв'язку між глютенем і мігренозними нападами, оскільки в популяції люди як із целіакією, так і з непереносимістю глютену без целіакії (НГБЦ) мають вищі показники поширеності мігрені. Тож, якщо в людини мігрень відзначається на тлі відповідних гастроентерологічних скарг, часто рекомендують провести діагностичний пошук щодо целіакії. У разі підтвердження

діагнозу доцільно вилучити глютенівмісні продукти з харчування. У мігренозних пацієнтів часто спостерігається значне покращення симптомів мігрені після початку безглюєнної дієти (Mormile R., 2014). Профілактичне вилучення глютену особам із мігренню не рекомендоване, оскільки чинить негативний вплив на мікробіоту кишечника, спричиняє розвиток ожиріння, підвищує ризик настання несприятливих серцево-судинних подій.

Неточність діагнозу НГБЦ залишається проблемою при проведенні повторюваних досліджень, а дослідження втручань на основі безглюєнної дієти не показали послідовних переваг щодо мігрені в пацієнтів із НГБЦ.

Вплив кетогенної дієти на перебіг мігрені

Кетогенна дієта є визнаним засобом лікування резистентної епілепсії, й останнім часом її розглядають для лікування хронічної мігрені й інших видів головного болю. Нещодавнє тримісячне дослідження D. Bongiovanni та співавт. за участі пацієнтів із хронічною рефрактерною мігренню свідчить про досить добрі результати щодо профілактики нападів мігрені, їхньої тривалості й інтенсивності (табл. 2).

Таблиця 2. Ефективність кетогенної дієти в лікуванні хворих на рефрактерну хронічну мігрень

Показник	Базовий рівень	Через 3 міс дієти	p
Годин мігрені на добу	24 (1-24)	5,5 (0-24)	0,0016
Діб мігрені на місяць	30 (12-30)	7,5 (0-30)	0,0001
Інтенсивність болю	3 (2-3)	1 (0-3)	0,0024
Прийом таблеток/доз на місяць	30 (5-100)	6 (0-100)	0,0022

Утім, залишається відкритим питання щодо тривалості такого лікування. Можна цілком обґрунтовано припустити, що тільки-но кетоз переривається й метаболізм глюкози відновлюється, після повернення до звичайної дієти (з вуглеводами), через кілька днів симптоми відновляться.

Майбутні напрями досліджень впливу дієти на мігрень

Нові напрями досліджень лежать у площині тих трендів, які мають місце в сучасному медичному науковому світі.

Мікробіом і вісь «кишечник – мозок»

Хоча прямі докази зв'язку мікробіоти кишечника та мігрені все ще обмежені, гіпотетично можна припустити наявність такого взаємовідношення на підставі зв'язку між мікробіотою та її впливом на ентеральну й центральну нервові системи.

Загалом мікробіота кишечника сприяє засвоєнню нутрієнтів шляхом метаболізації неперетравних харчових сполук, захищає від колонізації кишечника патогенами, регулює формування та функціональність імунітету господаря, а також модулює функції нейронів. Ця діяльність мікробіоти кишечника може впливати на центральну нервову систему нервовим, імунологічним, ендокринним і метаболічним шляхами.

Імовірно, поширеніші види пробіотичних мікроорганізмів можуть забезпечити переваги при мігрені, сприяючи поліпшенню функції мікробіоти, конкурентному вилученню патогенів і підтримці належної проникності кишечника. Крім того, можуть існувати специфічні для штаму впливи на неврологічні або імунологічні процеси, характерні для патофізіології мігрені.

Sensenig і співавт. досліджували призначення комбінованого пробіотичного препарату, що містив декілька видів бактерій (*Lactobacillus adiophilus*, *Lactobacillus bulgaricus*, *Enterococcus faecium*, *Bifidobacterium bifidum*), біоактивні пептиди, амінокислоти та вітамінний комплекс, протягом 90 днів у дорослих, які впродовж 1 року повідомляли про скорочення щонайменше на 2 напади мігрені на місяць. Результати показали, що приблизно 60% учасників відчули майже повне зникнення симптомів мігрені, а 20% відзначили значне поліпшення якості життя.

Нещодавно De Roos і співавт. повідомили, що 12-тижневе призначення ще однієї багатовидової добавки з $5,0 \times 10^9$ КОУ 8 різних штамів лактобактерій у щоденній дозі сприяло значному зниженню частоти й інтенсивності мігренозних нападів. Кількість днів із мігренню знизилася з 6,7 до 5,2 на місяць. Однак ці результати не отримали підтвердження, коли ті самі дослідники надалі випробовували ту саму пробіотичну суміш, дозу та тривалість у паралельній групі під час плацебо-контрольованого рандомізованого клінічного дослідження.

Нарешті, Martamі та співавт. протягом 10 тиж випробовували 14-штамну пробіотичну суміш у порівнянні з групою плацебо під час подвійного сліпого

рандомізованого клінічного дослідження та зафіксували зниження частоти й тяжкості як хронічної, так і епізодичної мігрені порівняно з плацебо.

На жаль, ми поки що не знаємо, який саме мікробний пейзаж є типовим для пацієнтів із мігренню, тому не зовсім зрозуміло, що саме потрібно корегувати. Втім, отримані позитивні результати свідчать про правильний напрям майбутніх досліджень.

Інший намічений напрям досліджень спрямований не на зміну мікробіому, а на можливість використання міжіндивідуальних відмінностей для створення персоналізованих харчових рекомендацій. Існує ймовірність, що проведені дослідження діет із позитивним впливом па мігрень могли досягти цього впливу через дію на мікробіом. Для подальшого прогресу потрібні дослідження з метою визначення ентеротипів або закономірностей дисбіозу, які виникають у пацієнтів із мігренню та різними її категоріями. Потрібно також провести дослідження з метою визначити, чи існують індивідуальні відмінності у відповідь на дієтичні втручання, зумовлені ідентифікованими мікроорганізмами.

Вплив дієти на кальцитонін-ген-зв'язаний пептид

Здатність харчових продуктів і харчових компонентів впливати па експресію та секрецію кальцитонін-ген-зв'язаного пептиду (CGRP) відзначалася в обмежених лабораторних дослідженнях. R.J. Cadу та P.L. Durham спостерігали значне зниження експресії CGRP у клітинах тригемінальних гангліїв щурів після 14-денного вживання їжі, збагаченої какао, порівняно з контрольною групою. Екстракти виноградних кісточок та імбиру, а також чистий хімічний петазин

(імовірний активний компонент рослинної харчової добавки білокопитнику) зменшують секрецію CGRP у клітинних моделях. Зважаючи на нещодавні фармацевтичні успіхи щодо CGRP, вплив раціону людини на цей пептид є цікавим, але невивченим напрямом для досліджень.

Висновки

- Сучасні дані свідчать про те, що наявність, тип, частота та ступінь тяжкості мігрені можуть бути пов'язані з різними аспектами харчування людей, які живуть із болем та інвалідністю внаслідок мігрені.
- Більшість рекомендацій щодо мігрені наразі узгоджується із загальними доказовими рекомендаціями, спрямованими на здорове харчування.
- Дослідження, що встановлюють зв'язок між мікробіомом і мігренню, перебувають іще в зародковому стані, й зарано рекомендувати дієтичні втручання, спрямовані на зміну мікробіому з метою впливу на мігрень. Такі дослідження можуть становити один із напрямів для встановлення терапевтичної мети для майбутніх випробувань.
- Зазираючи в майбутнє, можна сподіватися, що дієтичні рекомендації щодо мігрені допоможуть безпосередньо контролювати захворювання, уповільнювати його прогресування та запобігати ускладненням через пов'язані з дієтою коморбідності, включаючи ожиріння, діабет і серцево-судинні захворювання.

Підготував **В'ячеслав Килимчук**



ДАЙДЖЕСТ

НЕВРОЛОГІЯ

Стент із лікарським покриттям перспективний у разі внутрішньочерепного атеросклерозу

Інтерес до стентування для лікування симптоматичного внутрішньочерепного атеросклерозу високого ступеня тяжкості може відновитися. Адже стали доступними результати дослідження вчених із Каліфорнійського університету (США), які продемонстрували нижчу частоту рестенозу стента та рецидиву інсульту при використанні стента з лікарським розчином.

За даними двох попередніх ключових досліджень SAMMPRIS і VISSIT, внутрішньочерепне стентування за допомогою голого металевого стента є гіршим за медикаментозне лікування через вищу частоту ускладнень. Нинішнє випробування NOVA, що проводилося в Китаї, було присвячене розв'язанню цієї проблеми за допомогою стента, який виділяє лікарський засіб. У дослідженні взяли участь 263 пацієнти із симптоматичним внутрішньочерепним атеросклерозом високого ступеня тяжкості, які були рандомізовані для отримання стента з лікарським розчином або голого металевого стента.

Первинною кінцевою точкою ефективності був рестеноз стента протягом одного року, котрий визначали як той, що перевищував 50% діаметра просвіту всередині або безпосередньо поруч з імплантованим стентом. Це відбулося в 9,5% осіб у групі стентів із лікарським засобом порівняно з 30,2% осіб, яким було встановлено металеві стенти.

Суттєвої різниці в частоті будь-якого інсульту або смерті протягом 30 днів між групами не відзначено. Натомість у пацієнтів зі стентами з лікарським покриттям також спостерігалася значно нижча частота рецидивів ішемічного інсульту з 31 дня до 1 року, ніж у групі стентів без покриття: 0,8 проти 6,9% відповідно.

Наступним кроком учених буде випробування, в якому стент із лікарським покриттям порівнюватиметься з агресивною медикаментозною терапією.

За матеріалами www.medscape.com

Підказки для лікування шизофренії та біполярного розладу знайдено в «темному геномі»

Шизофренія та біполярний афективний розлад (БАР) є виснажливими психічними захворюваннями, які важко діагностувати та лікувати. Незважаючи на те що вони є одними зі спадкових розладів психічного здоров'я, в ділянках нашої ДНК, відомих як, власне, гени («кодувальний геном»), було знайдено дуже мало підказок щодо причин їх розвитку.

Вчені з Кембриджського університету (Велика Британія), котрі вивчають «темний геном» (гени, що не кодують білки), нещодавно виявили еволюційні регіони, які кодують білки, пов'язані з шизофренією та БАР. За словами дослідників, ці білки можна використовувати як біологічні індикатори, щоб розрізняти зазначені хвороби, а також ідентифікувати пацієнтів, більш схильних до психозу або суїциду.

Науковці вважають, що гарячі точки в «темному геномі», пов'язані зі вказаними розладами, могли еволюціонувати. Адже вони мають корисні функції в розвитку людини, але їх порушення чинниками навколишнього середовища спричиняє схильність до розвитку шизофренії чи БАР.

Більшість наявних на сьогодні ліків призначені для націлювання на білки, кодовані генами. Це відкриття допомагає пояснити, чому шизофренія та БАР є спадковими захворюваннями, і може зумовити появу нових цілей для пошуку нових методів лікування.

Як зауважив провідний автор дослідження, доктор Судхакаран Прабакаран із кафедри генетики Кембриджського університету, при скануванні всього геному було знайдено регіони, не класифіковані як гени в традиційному розумінні, що кодують білки, які, схоже, пов'язані з шизофренією та БАР. Ці результати є справді захопливими, оскільки раніше ніхто не шукав ключів до розуміння та лікування цих станів за межами генів. Він додав, що це відкриває величезний потенціал для нових мішеней впливу лікарських засобів.

За матеріалами www.sciencedaily.com

Фізичні вправи можуть допомогти уповільнити прогресування розсіяного склерозу

Упродовж багатьох років пацієнтам із розсіяним склерозом (РС) рекомендували не займатися фізичними вправами, оскільки повідомлялося, що фізичні навантаження призводять до погіршення симптомів або втоми. Однак за останні десятиліття дослідження лікувальної фізкультури при РС показали, що вона є безпечною й має низку позитивних ефектів.

За словами Ульріка Далгаса, професора Орхуського університету (Данія), сьогодні фізичні вправи вважаються важливою частиною реабілітаційних програм при РС, що підтверджено науковою літературою. Пілотне дослідження на чолі з професором, яке включало осіб із високими показниками статусу інвалідності, продемонструвало, що вправи для верхньої частини тіла поліпшили пікове значення споживання кисню в 5 із 6 пацієнтів. Як відомо, при більш пізній, тяжчій стадії РС необхідне спеціалізоване обладнання для безпечного виконання вправ. Однак, на думку У. Далгаса, ніколи не пізно поліпшити своє життя за допомогою лікувальної фізкультури.

Також доступні дані ще неопублікованого дослідження за участю 48 пацієнтів, яким було встановлено діагноз РС у попередні два роки. Отримані результати свідчать на користь сприятливого впливу фізичних вправ на якість життя незалежно від вихідної інвалідності та тривалості захворювання. З огляду на результати інших робіт, що продемонстрували позитивний ефект вправ на об'єм мозку й товщину коркового шару в осіб із РС, було зроблене припущення стосовно доцільності зміни статусу вправ із симптоматичного лікування на втручання, що модифікує хворобу.

За матеріалами www.medscape.com

М.М. Долженко, д.м.н., професор, завідувачка кафедри кардіології, Ю.О. Лучинська, к.м.н., асистентка кафедри кардіології
Національного університету охорони здоров'я України ім. П.Л. Шупика, м. Київ

Целекоксиб при коморбідних станах

Нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП) – найуніверсальніший клас лікарських засобів – показали свою терапевтичну користь у разі запалення, починаючи з епохи класичного препарату ацетилсаліцилової кислоти. Проте, незважаючи на потужну доказову базу ефективності, відомі та добре вивчені побічні ефекти, залишається актуальним питання безпеки цих засобів. Вивчаються також наявність класових ефектів НПЗП і властивості окремих представників високоселективних інгібіторів циклооксигенази-2 (ЦОГ-2).



М.М. Долженко

На НПЗП припадає близько 5-10% від усіх щорічних призначень лікарських засобів [1, 12, 38]. Поширеність застосування цих препаратів у пацієнтів віком понад 65 років досягає 96% в умовах загальної практики [39]. Приблизно 7,3% пацієнтів літнього віку (понад 60 років) виписували принаймні один рецепт НПЗП протягом року [43].

НПЗП є високоефективним класом ліків від болю та запалення, але вони відомі суттєвими побічними ефектами (шлунково-кишкові кровотечі – ШКК, серцево-судинні побічні ефекти та нефротоксичність). Оцінка ефективності та безпеки застосування НПЗП лежить в основі дискусії щодо призначення цієї групи препаратів, особливо на тривалий період часу. Оскільки неселективні НПЗП асоціюються зі значним зростанням ризику ускладнень із боку шлунково-кишкового тракту (ШКТ), це стало причиною розроблення селективних інгібіторів ЦОГ-2.

Целекоксиб є першим селективним інгібітором ЦОГ-2, який було запроваджено в клінічну практику ще в 1998 р. Цей препарат належить до класу коксибів і розроблявся, щоб забезпечити протизапальну/аналгетичну дію, подібну до такої неселективних НПЗП, але без суттєвої токсичності для верхніх відділів ШКТ, притаманної останнім.

Сьогодні целекоксиб набув значного поширення в клінічній практиці. Зокрема, він показаний у країнах ЄС й Америці для симптоматичного лікування остеоартриту (ОА), ревматоїдного артрити (РА) й анкілозивного спондиліту (АС) у дорослих. Сфера його застосування включає зменшення гострого болю в післяопераційному періоді, синовіт і біль у суглобах у хворих на гемофілію [46], виявлено також ефективність препарату для профілактики та лікування раку. Є повідомлення про успішне застосування целекоксибу в педіатричній практиці (в дітей віком понад 2 роки) [60].

Ефективність целекоксибу при РА й ОА

ОА є найпоширенішою формою артрити й однією з головних причин інвалідності та хронічного болю в дорослих. Основною симптоматичною лікування цього захворювання є НПЗП.

За даними метааналізу 8 подвійних сліпих рандомізованих досліджень у паралельних групах із залученням 3988 пацієнтів з ОА, целекоксиб у дозі 200 або 400 мг на добу покращував клінічні симптоми (15% покращення щодо ACR20, 95% довірчий інтервал (ДІ) 7-25%; NNT=7, 95% ДІ 5-13), а також зменшував больові відчуття порівняно з плацебо [74]. Целекоксиб і традиційні НПЗП були однаково ефективними щодо зменшення болю та покращення клінічних симптомів.

В іншому 6-тижневому багатоцентровому подвійному сліпому дослідженні пацієнти з ОА колінного суглоба були рандомізовані на прийом целекоксибу 200 мг 1 раз на добу (n=153), ібупрофену 800 мг 3 рази на добу (n=156) або плацебо (n=79). Усього лікувалися 388 осіб [74]. Пацієнти, які отримували целекоксиб, мали подібний до такого за прийому ібупрофену знеболювальний ефект (оцінка за візуально-аналоговою шкалою) та вираженіший ефект порівняно з плацебо. Розлади з боку верхніх відділів ШКТ були менш частими при застосуванні целекоксибу (1,3%), ніж ібупрофену (5,1%) або плацебо (2,5%). Целекоксиб краще переносився та був настільки ж ефективним, як ібупрофен, для симптомів, пов'язаних з ОА колінного суглоба.

У наступному багатоцентровому подвійному сліпому клінічному дослідженні, проведеному за участю 600 пацієнтів з ОА колінного суглоба, порівнювали ефективність целекоксибу 100 мг 2 рази на добу, диклофенаку 50 мг 3 рази на добу та плацебо протягом 6 тиж. Целекоксиб у дозі 200 мг на добу виявився настільки ж ефективним, як і диклофенак 150 мг на добу, для полегшення ознак і симптомів ОА колінного суглоба, включаючи біль, і мав швидкий початок дії. Водночас целекоксиб продемонстрував кращий профіль безпеки та переносимості [75].

Вплив целекоксибу на гострий біль

Целекоксиб є також ефективним засобом усунення гострого болю. Порівняння результатів різних досліджень (переважно в пацієнтів після стоматологічних втручань) показало, що целекоксиб у дозі 200 мг був щонайменше настільки ж ефективним, як ацетилсаліцилова кислота в дозі 600-650 мг

і парацетамол (ацетамінофен) 1000 мг для полегшення післяопераційного болю, тоді як целекоксиб у дозі 400 мг був так само ефективним, як ібупрофен 400 мг. Кількість людей, у яких виникли негативні (побічні) реакції, була однаковою для целекоксибу та плацебо. Дослідники дійшли висновку, що целекоксиб у рекомендованій дозі 400 мг є ефективним у лікуванні гострого болю та забезпечує триваліший час полегшення болю порівняно з багатьма традиційними НПЗП [73].

Целекоксиб і захворювання ШКТ

Відомо, що ШКК та виразки на тлі застосування НПЗП стають тяжчими й частішими зі збільшенням віку. Механізм, який лежить в основі несприятливих ефектів НПЗП, полягає в пригніченні синтезу простагландинів, унаслідок чого ослаблюється захисний бар'єр слизової оболонки ШКТ, що призводить до кровотечі.

За наявності в пацієнта виразкового анамнезу ризик розвитку НПЗП-гастропатій збільшується майже в 14 разів [3], тоді як у разі застосування селективних НПЗП він є значно меншим. Водночас ризик розвитку НПЗП-індукованих виразок можна зменшити завдяки препаратам – захисникам ШКТ, як-от мізопростол, антагоністи H₂-рецепторів або інгібітори протонної помпи.

Цікаві результати отримано в міжнародному багатоцентровому дослідженні CONDOR (Celecoxib versus Omeprazole and Diclofenac in patients with Osteoarthritis and Rheumatoid arthritis) за участю 4484 пацієнтів із клінічним діагнозом ОА чи РА та наявністю в анамнезі гастродуоденальних виразок і кровотеч або без них. Учасники були рандомізовані на дві групи: перша (n=2238) отримувала целекоксиб у дозі 200 мг двічі на день, а друга (n=2246) – диклофенак у дозі 75 мг двічі на день + омепразол 20 мг 1 раз на добу протягом 6 міс. Ризик розвитку шлунково-кишкових ускладнень у пацієнтів, які отримували целекоксиб, був у 4 рази нижчим, аніж у пацієнтів, які отримували неселективний НПЗП + інгібітор протонної помпи. Отже, комбінація традиційного НПЗП диклофенаку й інгібітора протонної помпи чітко поступалася целекоксибу щодо безпеки [82].

Іншою стратегією мінімізації побічних ефектів ШКТ є заміна неселективних НПЗП на ЦОГ-2-селективні НПЗП. Рейм та співавт. підтвердили ці висновки, коли досліджували пацієнтів літнього віку. Вони виявили, що **целекоксиб має кращий профіль безпеки для ШКТ порівняно з неселективними НПЗП** [21].

Для порівняння ефективності та безпеки целекоксибу й локсопрофену було проведено аналіз результатів 12 клінічних досліджень за участю пацієнтів із РА й ОА. Було встановлено **більшу ефективність целекоксибу як анальгетика порівняно з локсопрофеном, тоді як серйозні шлунково-кишкові ускладнення, включаючи симптоматичні виразки, траплялися значно рідше (p=0,039) у разі застосування целекоксибу**.

Також вивчали довгостроковий ризик виразкової хвороби гастродуоденальної зони та серцево-судинних подій, спричинених целекоксибом. У дослідження включили 1024 пацієнти з тяжким хронічним атрофічним гастритом, кишковою метаплазією або дисплазією, що були випадковим чином розподілені на прийом 200 мг целекоксибу двічі на день або плацебо та спостерігалися протягом 1,5 року після лікування [47]. У результаті дослідження встановлено: виразка гастродуоденальної зони була виявлена в 19 із 463 (3,72%) пацієнтів, які отримували целекоксиб, і в 17 із 473 (3,31%) пацієнтів, які отримували плацебо (відношення шансів 1,13; 95% ДІ 0,58-2,19). Серцево-судинні події виникли в 4 пацієнтів, які отримували целекоксиб, і в 5 пацієнтів, які отримували плацебо. **Порівняно з тими, хто отримував плацебо, в пацієнтів, які отримували целекоксиб, не спостерігалось значного збільшення частоти серцево-судинних подій** (відношення ризиків 0,84; 95% ДІ 0,23-3,15) [47].

Утім, будь-який НПЗП може зумовити пептичні виразки, ШКК та/або перфорацію шлунка чи кишечника. Ці події можуть виникнути будь-коли при використанні препарату та без попереджувальних симптомів. Пацієнти літнього віку, з виразковою хворобою та/або ШКК в анамнезі мають більший ризик розвитку серйозних шлунково-кишкових подій. НПЗП

варто призначати з особливою обережністю пацієнтам із виразковою хворобою в анамнезі або ШКК. Основними чинниками ризику серйозних шлунково-кишкових подій і госпіталізації є: вік, куріння, вживання алкоголю, попередні виразки, пов'язані з НПЗП, та їх ускладнення в анамнезі, застосування кортикостероїдів або антикоагулянтів і виснажливі розлади, як-от серцево-судинні захворювання.

Щоб мінімізувати ризик розвитку побічних реакцій із боку ШКТ, слід застосовувати найнижчу ефективну дозу протягом найкоротшого періоду відповідно до індивідуального плану лікування пацієнта.

Целекоксиб і серцево-судинні захворювання

Інгібітори ЦОГ-2 можуть пригнічувати PGI₂, підвищуючи ризик несприятливих серцево-судинних подій. Синтез PGI₂ також інгібуються високими дозами ацетилсаліцилової кислоти та неселективними НПЗП. Окрім того, причиною певної токсичності інгібіторів ЦОГ-2 є дисбаланс різних простагландинів, зокрема надмірний синтез тромбоксану (TXA₂) [37].

Усі НПЗП (інгібітори ЦОГ-2 та неселективні) можуть бути причиною посилення серцево-судинних побічних ефектів [25]. Загалом за останні 20 років проведено чимало досліджень щодо серцево-судинної безпеки НПЗП та неселективних інгібіторів ЦОГ-2.

Після того як дослідження APPROVe продемонструвало збільшення частоти інфаркту міокарда при застосуванні рофекоксибу (2004) та вальдекоксибу (2005), їх було вилучено з ринку та зросло занепокоєння щодо серцево-судинних ризиків НПЗП, особливо групи коксибів [10, 22, 23]. Як і всі НПЗП із 2005 р. на ринку США, целекоксиб має в інструкції попередження від FDA про «чорну скриньку» серцево-судинного та шлунково-кишкового ризику. У лютому 2007 р. Американська колегія кардіологів попередила пацієнтів із попередньою історією або високим ризиком серцево-судинних захворювань: використання інгібіторів ЦОГ-2 для полегшення болю повинне бути обмежене в тих, хто не має відповідних альтернатив, а потім тільки в найнижчій дозі та з найкоротшим часом призначення.

Досі тривають суперечки щодо існування та ступеня НПЗП-спричинених серцево-судинних побічних ефектів. Селективність ЦОГ-2 обговорюється як підвищений ризик [10], але це питання тривалий час залишалося спірним у зв'язку з неоднорідністю даних [10, 11, 23]. Метааналізи та систематичні огляди також не досягли консенсусу щодо ризику інфаркту міокарда, інсульту й серцево-судинних захворювань у разі застосування НПЗП.

У метааналізі 2014 р., що включив результати 12 досліджень із баз даних MEDLINE, Embase та Cochrane, целекоксиб порівнювався з усіма НПЗП (ібупрофен, диклофенак, напроксен, мелоксикам, еторикоксиб, луміракоксиб, рофекоксиб) і з плацебо. У дослідженні CLASS **целекоксиб показав статистично значуще зменшення частоти інсульту (0,1%) порівняно з диклофенаком та ібупрофеном (0,3%) [22], а різниці в частоті гострого інфаркту міокарда при лікуванні целекоксибом і звичайними НПЗП виявлено не було**. Ризик розвитку артеріальної гіпертензії також був майже однакоим: 2% у групі целекоксибу й диклофенаку та 3,1% у групі ібупрофену [22].

Дослідження PRECISION, яке включало 24081 пацієнта з високим кардіоваскулярним ризиком, надало статистично вагомі докази того, що **серцево-судинний ризик, пов'язаний із помірними дозами целекоксибу, не перевищує ризику, пов'язаного з неселективними НПЗП**. Порівняно з двома широко використовуваними неселективними НПЗП – напроксеном та ібупрофеном – целекоксиб асоціювався з меншою кількістю серцево-судинних подій (p<0,001). Слід наголосити, що ці дані можна віднести лише до невеликої дози целекоксибу (до 200 мг на добу). На сьогодні немає достатньої інформації про безпеку вищих доз цього препарату в пацієнтів із високим кардіоваскулярним ризиком [53].

У 2016 р. рандомізоване дослідження за участю понад 24 тис. осіб показало, що **в помірних дозах целекоксиб не поступається ібупрофену або напроксену з погляду серцево-судинної безпеки та частоти виникнення інсультів**. Ризик

шлунково-кишкових подій був значно нижчим у разі застосування целекоксибу, ніж напроксену ($p=0,01$) або ібупрофену ($p=0,002$). Ризик ниркових подій був значно нижчим у разі застосування целекоксибу, ніж ібупрофену ($p=0,004$), але не був значно нижчим у разі застосування целекоксибу, ніж напроксену ($p=0,19$). Дослідження показало, що ризик смерті, інсульту або серцевого нападу серед пацієнтів, які приймали целекоксиб, становив 2,3% протягом 30-місячного періоду порівняно з 2,5% для напроксену та 2,7% для ібупрофену [54].

У результаті у 2018 р. консультативна група FDA дійшла висновку, що **целекоксиб не становить великого ризику для серцевих нападів та інсультів** порівняно з такими НПЗП, як ібупрофен або напроксен, котрі зазвичай використовуються, і рекомендувала розглянути можливість зміни рекомендацій FDA щодо безпеки целекоксибу [56].

У 2021 р. були опубліковані результати метааналізу, що включав 21 дослідження з вивчення целекоксибу в порівнянні з неселективними НПЗП або плацебо в пацієнтів із РА та остеоартритом [35]. Проведено пошук у базах даних EMBASE, Cochrane CENTRAL, MEDLINE, Китайській національній інфраструктурі знань, VIP, Wanfang та бази даних китайської біомедичної літератури. Загальний об'єднаний коефіцієнт ризику серцево-судинних подій антитромбоцитарної колаборації для целекоксибу порівняно з будь-якими неселективними НПЗП становив 0,89 (95% довірчий інтервал 0,80-1,00). Сумарний коефіцієнт ризику смерті від усіх причин для целекоксибу порівняно з НПЗП становив 0,81 (95% довірчий інтервал 0,66-0,98). **Рівень серцево-судинної смертності при застосуванні целекоксибу був нижчим, ніж при застосуванні неселективних НПЗП** (співвідношення ризиків 0,75; 95% довірчий інтервал 0,57-0,99) [35]. Американською асоціацією кардіологів зроблено висновок на основі різних даних про те, що найнижча можлива й ефективна доза, а також найкоротший час впливу мінімізують імовірність серцево-судинних побічних ефектів [37].

Целекоксиб і цереброваскулярні захворювання

Потенційними механізмами підвищення ризику інсульту, пов'язаного з НПЗП, є вазоконстрикція, гіпертензія, протромботична дія. Оскільки залишається питання щодо зв'язку між НПЗП та ризиком судинних подій, кілька останніх метааналізів намагалися краще описати цей зв'язок.

У мережевому метааналізі 2011 р., проведеному Trelle та співавт., із 31 включеного дослідження 26 надали дані про інсульт, і це лише 337 спостережуваних подій. Цікаво, що **рофекоксиб і целекоксиб мали найменші оцінки стосовно ризику інсульту**. Інші субаналізи продемонстрували відсутність стійкого зв'язку між ризиком інсульту та застосуванням напроксену, целекоксибу або рофекоксибу [44].

Целекоксиб та артеріальна гіпертензія

Задля визначення впливу целекоксибу порівняно з плацебо на параметри 24-годинного рівня артеріального тиску (АТ) у пацієнтів з артеріальною гіпертензією, які отримували інгібітор АПФ, проведено рандомізоване подвійне сліпе плацебо-контрольоване клінічне дослідження в паралельних групах. В ньому брали участь 178 чоловіків і жінок (середній вік – 53 роки) з есенціальною гіпертензією, які отримували лікування та контроль за допомогою монотерапії лізиноприлом (10-40 мг/добу). Дослідження демонструє, що целекоксиб, навіть у максимальних дозах, не пов'язаний з клінічно або статистично значущим зниженням 24-годинного контролю АТ у пацієнтів, які отримували виключно інгібітор АПФ [63].

Згідно з кількома дослідженнями, де використовувалися як клінічні, так й амбулаторні вимірювання АТ, целекоксиб асоціюється з нижчою частотою гіпертензії, ніж неселективні НПЗП. Відмінності в серцево-судинних ефектах целекоксибу порівняно зі звичайними НПЗП можуть бути специфічними для молекули препарату, а механізми дії має бути ще з'ясованим [63].

Цікавим є той факт, що целекоксиб (але не інші коксиди та диклофенак) пригнічує кальцієву реакцію в гладком'язових клітинах судин, що в кінцевому підсумку знижує тонус судин, незалежно від його інгібувальної дії ЦОГ-2. Розширення кровоносних судин і зниження системного АТ целекоксибом свідчать про те, що зниження навантаження на серце може протидіяти будь-яким іншим шкідливим ефектам цього класу препаратів [66].

Целекоксиб і захворювання печінки

Багато медикаментів, що використовуються для лікування РА й АС і модифікують як симптоми, так і саме захворювання, пов'язані з потенційною гепатотоксичністю. Проаналізовано вплив целекоксибу на печінку в 14 контрольованих дослідженнях за участю пацієнтів із РА тривалістю від 2 до 24 тиж і в 11 довгострокових відкритих дослідженнях тривалістю до 2 років. **Загальна частота небажаних явищ із боку печінки в пацієнтів з артритом, які отримували целекоксиб, була подібна до такої для плацебо, але значно нижча, ніж у комбінованій групі пацієнтів, які отримували НПЗП**. Найчастішим побічним явищем із боку печінки було підвищення рівня

печінкових трансаміназ, що переважно спостерігалось в пацієнтів, які отримували диклофенак та інші НПЗП, а не целекоксиб. Цей аналіз свідчить, що **целекоксиб має дуже низький потенціал токсичності для печінки навіть після 2-річного впливу в терапевтичних дозах** [8].

Вплив целекоксибу на нирки

Порівняно з ризиком для ШКТ і серцево-судинної системи ниркові побічні ефекти НПЗП вважаються нечастими. Проте літній вік підвищує ризик розвитку нефротоксичності НПЗП через пригнічення синтезу простагландину й тромбоксану, що призводить до ниркової вазоконстрикції та, як наслідок, зниження ниркової перфузії й порушення функції нирок.

Оскільки целекоксиб пригнічує ЦОГ-2 і зберігає ЦОГ-1 у терапевтичних дозах, зроблено припущення, що він може запропонувати покращений профіль безпеки для нирок у пацієнтів із ризиком розвитку ниркової токсичності, спричиненої НПЗП. Метааналіз результатів більше ніж 50 клінічних досліджень за участю понад 5000 пацієнтів, які отримували целекоксиб протягом 2 років у максимальній рекомендованій дозі, продемонстрував, що загальна частота побічних явищ із боку нирок на тлі прийому целекоксибу була вищою порівняно з плацебо та подібною до такої при застосуванні інших НПЗП. Отже, **целекоксиб добре переноситься пацієнтами, які можуть мати ризик розвитку ниркової токсичності, спричиненої НПЗП, зокрема літніми людьми й особами з артеріальною гіпертензією або наявними хронічними захворюваннями серця** [9].

У дослідженні CLASS у підгрупі пацієнтів із преренальною азотемією значно менше пацієнтів, які приймали целекоксиб, відзначали клінічно важливе зниження функції нирок (3,7%) порівняно з диклофенаком (7,3%) або ібупрофеном (7,3%). Було зроблено висновок, що **целекоксиб може бути більш прийнятним лікуванням хронічного болю та запалення, ніж неселективні НПЗП, у пацієнтів із порушеною функцією нирок** [64].

Висновки

Целекоксиб – потужний НПЗП, який загалом добре переноситься пацієнтами. За даними клінічних випробувань не було встановлено підвищеної гепато- та нефротоксичності цього препарату порівняно з іншими селективними та неселективними НПЗП.

Згідно з результатами останніх досліджень целекоксиб є можливим кандидатом для застосування в онкології з метою мінімізації надмірного росту пухлини та в психіатрії для зменшення проявів депресії і покращення когнітивних функцій, але потрібні подальші великі дослідження.

Нещодавно фармацевтичний ринок України поповнився новим якісним і доступним препаратом целекоксибу під назвою Лекоса виробництва компанії World Medicine.

Стаття друкується в скороченні.
Список літератури знаходиться в редакції.



ЛЕКОКСА

Целекоксиб

1 раз на добу

200 МГ

«ЗОЛОТИЙ СТАНДАРТ»
гастроінтестинальної
безпеки серед НПЗП¹

1 капсула (200 мг) 1 раз на добу незалежно від вживання їжі

остеоартрит

ревматоїдний артрит

анкілозний спондиліт

ІНСТРУКЦІЯ (скорочено)

ЛЕКОКСА Склад: 1 капсула тверда містить целекоксибу 200 мг; **Лікарська форма.** Капсули тверді. **Фармакотерапевтична група.** Протизапальні та антиревматичні засоби. Коксиди. **Показання.** Симптоматичне лікування остеоартриту, ревматоїдного артриту та анкілозного спондиліту; Лікування гострого болю у дорослих пацієнтів; Лікування первинної дисменореї. **Протипоказання.** Підвищена чутливість (наприклад, анафілактичні реакції та серйозні шкірні реакції) до целекоксибу та/або до інших компонентів лікарського засобу. Наявність в анамнезі бронхіальної астми, випадків кропив'янки або інших реакцій алергічного типу після застосування ацетилсаліцилової кислоти або інших НПЗП. У таких пацієнтів були зареєстровані тяжкі, інколи летальні, анафілактичні реакції на НПЗП. Наявність в анамнезі реакції алергічного типу до сульфаніламідних препаратів. Після проведення хірургічної операції з аортокоронарного шунтування. Установлена ішемічна хвороба серця, захворювання периферичних артерій та/або цереброваскулярна хвороба. Активна печінкова виразка або шлунково-кишкова кровотеча. Розрахунковий кліренс креатиніну < 30 мл/хв. Застійна серцева недостатність (клас II – IV за класифікацією NYHA) Тяжкі порушення функції печінки (альбумін плазми крові < 25 г/л або показник за шкалою Чайлда – Пігу ≥ 10). **Діти.** Лікарський засіб не призначений для застосування дітям. **Спосіб застосування та дози.** Капсули можна приймати незалежно від вживання їжі. Слід застосовувати найнижчу ефективну дозу лікарського засобу протягом найкоротшого періоду згідно з метою лікування окремого пацієнта. Остеоартрит: 200 мг на добу 1 раз на добу або у дозі 100 мг 2 рази на добу. Контроль гострого болю та лікування первинної дисменореї. Лікарський засіб застосовувати у початковій дозі 400 мг з наступним застосуванням додаткової дози 200 мг у перший день у разі необхідності. У наступні дні рекомендована доза становить 200 мг 2 рази на добу у разі необхідності. **Побічні реакції.** З боку травного тракту: запор, дивертикуліт, дисфагія, відрижка, езофагіт, гастрит, гастроентерит, гастроєзофагеальний рефлюкс, геморої, хітальна грижа, мелена, сухість у роті, стоматит, тенезми, блювання. З боку серцево-судинної системи: погіршення перебігу артеріальної гіпертензії, стенокардія, ішемічна хвороба серця, інфаркт міокарда, серцева недостатність. Загальні розлади: реакції гіперчутливості, алергічні реакції, біль у грудях, кіста (без додаткових уточнень), генералізований набряк, набряк обличчя, підвищена втомлюваність, гарячка, припливи, грипоподібні симптоми, біль, периферичний біль, периферичний набряк/затримка рідини. З боку центральної та периферичної нервової системи: судороги ніг, гіпертензія, гіпестезія, мігрень, парестезія, вертиго. З боку гепатобіліарної системи: підвищення рівня печінкових ферментів. З боку метаболізму та харчування: підвищення рівня азоту сечі, підвищення рівня креатинфосфокінази в плазмі крові, гіперхолестеринемія, гіперглікемія, гіпокаліємія, підвищення рівня небілкового азоту, підвищення рівня креатиніну в крові, підвищення рівня сечовини в крові, підвищення рівня лужної фосфатази, збільшення маси тіла. З боку кістково-м'язової системи та сполучної тканини: артралгія, артроз, міалгія, синовіт, тендиніт. З боку тромбоцитів (кровотеча або згортання крові): екіміоз, носова кровотеча, тромбоцитемія. З боку психіки: анорексія, стривоженість, підвищений апетит, депресія, нервозність, сонливість. З боку крові: анемія. З боку дихальної системи: бронхіт, бронхоспазм, посилення бронхоспазму, кашель, задишка, ларингіт, пневмонія. З боку шкіри та підшкірних тканин: алопеція, дерматит, реакції фоточутливості, свербіж, еритематозні висипання, макуло-папульозні висипання, захворювання шкіри, сухість шкіри, підвищена пітливість, кропив'янка. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Виробник.** УОРЛД МЕДИЦИН ІЛАЧ САН. ВЕ ТІДЖ. А.Ш. Заявник: УОРЛД МЕДИЦИН ІЛАЧ САН. ВЕ ТІДЖ. А.Ш., Туреччина. ЗАТВЕРДЖЕНО Наказ МОЗ України № 548 від 23.03.2021 Р.П. № UA/18644/01/02

Інформація надана скорочено. З повною інформацією про препарат можна ознайомитися в інструкції для медичного застосування препарату. Інформація для медичних та фармацевтичних працівників, а також для розповсюдження в рамках спеціалізованих заходів з медичної тематики. Інформація про рецептурний лікарський засіб для професійної діяльності спеціалістів у галузі охорони здоров'я. Питання та інформація щодо фармаконадзора за тел.: +38 0976937118 / farmakonadzor@biaklina.ua

¹ Каратеев А.Е. Что лучше для профилактики НПВП-гастропатии: коксибы или комбинация "традиционных" НПВП и гастропротектора? //РМЖ–2013.-№13

WORLD MEDICINE
Pharmaceutical Company

Тел.: +38 044 495 25 30 / e-mail: info@wm-marketing.com.ua

Здоров'я України

23

О.А. Подплетня, д.фарм.н., професор, завідувачка кафедри загальної та клінічної фармації
Дніпровського державного медичного університету

Парадигма вибору форми доставки магнію в організм із профілактичною та лікувальною метою



Порушення магнієвого гомеостазу зумовлює розвиток магній-дефіцитних станів, що виявляються за багатьох поширених захворювань (цукровий діабет, серцево-судинні захворювання, синдром хронічної втоми, алкоголізм, психічні та неврологічні захворювання тощо), в разі стресу, при впливі деяких зовнішніх чинників або лікарських засобів.



О.А. Подплетня

Магній надходить до організму людини з їжею; за даними низки авторів, щоденна потреба в ньому становить 265 і 350 мг для дорослих жінок і чоловіків відповідно [1]. Звичайна дієта середньостатистичного північноамериканця або європейця може підтримувати нормальний рівень магнію в організмі [2], хоча за швидкого росту в грудному віці, пубертатному періоді, а також під час вагітності та лактації, за низки захворювань потреба в магнії збільшується [3, 4].

Труднощі визначення запасу магнію в організмі

Понад 99% усього магнію в організмі перебуває у внутрішньоклітинному просторі; здебільшого він зберігається в кістках (50-65%), де разом із кальцієм і фосфором бере участь у побудові скелета, а також у м'язах, м'яких тканинах та органах (34-39%), тоді як у крові й позаклітинній рідині наявні <1-2% [5, 6]. Концентрація магнію в еритроцитах є втричі вищою, ніж у плазмі [7], де нормальна його концентрація становить від 0,75 до 0,95 ммоль/л [8]. Близько 70% усього плазматичного магнію існує в іонізованій (вільній) активній формі [9], кількість якого може змінитися, наприклад, у разі збільшеного споживання білкової їжі або за її відсутності, а також існує щоденна та годинна мінливість кількості абсорбованого й виведеного через нирки магнію [10]. Цікаво, що навіть виражений внутрішньоклітинний дефіцит магнію може спостерігатися без супутніх змін рівня магнію в сироватці [11].

Дефіцит магнію не має унікальних та ідентифікованих клінічних проявів. Окрім того, навіть якщо клінічні ознаки й симптоми наявні, вони вважаються результатом загальних супутніх захворювань, як-от цукровий діабет і серцево-судинні захворювання.

Отже, найінформативнішим може бути вимірювання концентрації магнію в тканинах, лейкоцитах і тромбоцитах. Оскільки така процедура є дуже кропіткою, поширена модель для вимірювання внутрішньоклітинного магнію – еритроцити [11]. Із численних методів визначення іонізованого магнію найінформативнішими є ядерно-магнітний резонанс і спектрофотометрія. Крім того, для оцінки прихованого дефіциту магнію використовуються різноманітні навантажувальні тести з магнієм ($MgSO_4$), які ґрунтуються на визначенні кількості магнію, що виділився із сечею. Проте все-таки в клінічних умовах єдиною доступною можливістю моніторувати вміст магнію в організмі є спектрофотометричне визначення

сироваткового рівня елемента в іонізованій формі, що дає можливість контролювати рівень лише 0,8% магнію та не враховує 99,2% в інших тканинах [12]. Відсутність стандартизованого (простого, швидкого й точного) лабораторного тесту, який описує статус магнію [13], залишається однією з найнеприємніших проблем, пов'язаних із магнієм, що, своєю чергою, спричиняє подальше поширення магнієво-дефіцитних станів та їхніх наслідків.

Під час діагностики магнієво-дефіцитних станів також варто звертати увагу на вміст інших іонів. Зокрема, гіпокаліємія та гіпокальціємія спостерігаються в пацієнтів із гіпомагніємією, що пов'язано з порушенням транспортних мембранних систем, синтезу паратгормона тощо [14].

Низка авторів вважає, що в пацієнтів із гіперальдостеронізмом, алкоголізмом, солезалежною формою артеріальної гіпертензії, тригліцеридемією, інсуліно-резистентністю та діабетом лабораторна оцінка дефіциту магнію має містити його визначення в лімфоцитах, оскільки серед формених елементів крові лімфоцити найвираженіше реагують на стимуляцію альдостероном, інсуліном і тригліцеридами, котрі впливають на концентрацію магнію [12, 15-17].

Наведені факти доводять необхідність застосування біологічних добавок до харчування, котрі містять солі магнію, що підтверджується величезним інтересом дослідників. Натепер у світі проведено понад 50 рандомізованих контрольованих досліджень добавок магнію [18].

Вибір раціональної саплементації магнію

У світі існує величезна кількість препаратів магнію, що є солями, комплексами з різними органічними сполуками (лактат, цитрат, гліцинат, підолат, аспарагінат тощо), а також неорганічних сполук магнію, які зазвичай не використовуються у зв'язку з їхньою недостатньою біодоступністю та відсутністю безпеки. Якому з них віддати перевагу?

Вміст елементарного магнію в різних сполуках

Ефективність препаратів із магнієм залежить здебільшого від двох чинників: кількості елементарного магнію в сполуці та біологічної доступності (здатності бути засвоєним в організмі). Наприклад, уміст магнію в (%): хлориди магнію – 12; оксиди магнію – 60,3; глюконати магнію – 5,8; цитрати магнію – 16,2; гліцинати магнію – 8-18% [20].

Механізми абсорбції магнію

Відомо, що в абсорбції магнію в кишечнику беруть участь активний трансцелюлярний і пасивний парацелюлярний транспорт. За низьких концентрацій магнію в кишечнику переважає трансцелюлярний і транспортний механізми, що насичуються [22], через двовалентні катіон-селективні канали TRPM6 і TRPM7, які активуються при зниженні цитозольних рівнів Mg^{2+} і Mg -АТФ [23]. Цей активний транспорт відбувається переважно в дистальних відділах тонкої та товстої кишки й через насиченість відповідає лише за 10-20% загального абсорбованого магнію. TRPM6 і TRPM7 мають високу чутливість до внутрішньоклітинних рівнів магнію, спричиняючи інгібування та насичення трансцелюлярного транспорту за вищих концентрацій магнію, а це зумовлює переважання абсорбції магнію за рахунок параклітинного транспорту [24].

Пасивна параклітинна дифузія здійснюється в тонкому кишечнику й, оскільки він не насичується, відповідає за 80-90% загального всмоктування магнію [25]. Рушійною силою цього пасивного транспорту є висока концентрація в просвіті – від 1 до 5 ммоль/л, яка сприяє електрохімічному градієнту та збільшенню абсорбції магнію через щільні контакти між кишковими ентероцитами.

Отже, тоді як за відносно низьких фізіологічних внутрішньопросвітних (просвіт кишечника) концентрацій магній здебільшого поглинається активним трансцелюлярним шляхом, пасивне параклітинне всмоктування магнію лінійно збільшується зі збільшенням внутрішньопросвітних концентрацій. Разом два транспортні процеси значно збільшують всмоктування магнію в кишечнику [26].

Головним регулятором магнієвого гомеостазу є нирки. Зниження надходження магнію до організму в пацієнтів із нормальною нирковою функцією спричиняє зменшення екскреції магнію нирками [11], тоді як збільшення надходження магнію з їжею зумовлює збільшення екскреції магнію із сечею без зміни його концентрації в сироватці. Отже, дуже складно отримати тривалу насичуваність організму магнієм: що швидше та вище підвищується рівень магнію, то швидшим буде виведення із сечею, що підтверджує раціональність дробового прийому.

У здорової людини середня концентрація магнію в сироватці дуже стабільна, тоді як концентрація загального магнію, ймовірно, має невелику циркадну мінливість, у якій найнижчі значення спостерігаються між 6-ю та 10-ю годинами ранку [11].

Ці факти підтверджують раціональність дробового вживання магнію середніми дозами протягом дня, а не одноразового прийому з таким самим добовим дозуванням елементарного магнію.

Хелатний комплекс – висока біодоступність магнію

Активний хелат α -амінокислоти гліцину з магнієм підвищує абсорбцію й толерантність кишечника до магнію [19]. Ще 1966 року професор Graff з Університету Юти продемонстрував на щурах, що абсорбція магнію значно зростає при введенні його в хелатні комплекси з молочними протеїнами [20]. Вважається, що, крім двох можливих шляхів усмоктування (трансцелюлярний і парацелюлярний), існує ще третій варіант – для хелатних сполук через дипептидний канал в інтактній формі [20, 27]. Це значно збільшує здатність бісгліцинату магнію швидко та повно абсорбуватися в кишечнику.

До речі, в рослинній і тваринній їжі всі мікро- й макроеlementи перебувають саме в хелатній сполуці з амінокислотами, а також мають високу біодоступність і безпеку. Хелатна сполука магнію – це наближений до природного (харчового) спосіб доставки магнію до організму людини.

Цікава хімічна особливість: іони металів завжди мають 6 сайтів зв'язування. У магнії бісгліцинаті блокуються лише 4 із 6 сайтів зв'язування гліцином і ще 2 сайти є вільними для молекул води чи ферментів, що надає комплексу стабільності у водному середовищі (поліпшується біодоступність) і здатності до подальшого вивільнення елементарного магнію в крові (для реалізації подальших етапів фармакокінетики, а також фармакологічного ефекту). Органічні та неорганічні солі магнію у водному середовищі дисоціюють і набувають гідратної оболонки (за цими 6 сайтами), яка перед абсорбцією видаляється за допомогою системи спеціальних білків сімейства клаудинів (тобто використовуються додаткові резерви організму) [25].

Професор С. Зібрехт на підставі аналізу численних досліджень візуалізував ранги сполук магнію за їхньою біодоступністю; найвищу мають хелатні комплекси магнію, що показано на рисунку.

На підставі власних досліджень на тваринах автори [28] ранжували препарати магнію за здатністю до абсорбції в такому порядку: Mg L-аспарагінат у комбінації з вітаміном B_6 > Mg лактат із вітаміном B_6 = Mg L-аспарагінат > Mg тауринат > Mg L-аспарагінат, таб. > Mg DL-аспарагінат

Зростання біодоступності

<u>Нерозчинні неорганічні солі</u>			<u>Розчинні неорганічні солі</u>			<u>Розчинні органічні солі</u>		<u>Розчинні органічні комплекси</u>	
Оксиди	– MgO	<	Хлориди	– MgCl ₂	<	Лактати	– Mg лактат	Гліцинати	– Mg гліцинат
Карбонати	– MgCO ₃		Сульфати	– MgSO ₄		Цитрати	– Mg цитрат	Гістидини	– Zn гістидин
Гідроксиди	– Mg(OH) ₂					Глюконати	– Mg глюконат		
						Оротати	– Mg оротат		

Рис. Схематичне зображення біодоступності сполук магнію (Зібрехт С., 2013)

> аспаркам (K, Mg DL-аспарагінат) > Mg DL-глутамат >> Mg DL-піроглутамат > Mg гліцинат > Mg D-аспарагінат > Mg цитрат > Mg L-глутамат > Mg оротат > Mg лактат > Mg сукцинат. Однак цей ряд демонструє інший цікавий аспект: краще всмоктуються ті, що містять у своєму складі вітамін B₆ та є DL-ізомерами.

Рандомізовані дослідження біодоступності різних сполук магнію в порівняльному аспекті є нечисленними; результати не можна вважати зіставними, оскільки дизайн досліджень суттєво відрізнявся [29].

Слід зазначити: незважаючи на те що магній є кофактором ≈ 350 ферментів і легко вступає у взаємодію з іншими молекулами, його хелатний комплекс стабільний, особливо в сухому вигляді, не має конкуренції за всмоктування з кальцієм, не впливає на засвоєння компонентів їжі [20].

Mg гліцинат – це хелатна сполука; її можна вважати прогресивною та перспективною формою для доставки магнію до тканин організму.

Піридоксаль-5-фосфат

Піридоксин (вітамін В₆) належить до групи, яка включає піридоксин, піридоксаль, піридоксамін та їхні відповідні фосфорильовані форми. Метаболічно активні форми діють як кофактори ферментів, що беруть участь у метаболізмі амінокислот, одноуглецевих реакціях, глікогенолізі та глюконеогенезі, синтезі гему й утворенні ніацину з триптофану, а також у метаболізмі ліпідів і дії гормонів.

Окрім того, існує думка [28, 32, 33], що вітамін В₆ відіграє фундаментальну роль в активному перенесенні мінералів через клітинні мембрани, прискорює проникнення магнію всередину клітини та є необхідним для його внутрішньоклітинної кумуляції. Навіть за монотерапії препаратами піридоксину виявляється збільшення не лише кількості еритроцитів, а й умісту магнію в них [34].

У дослідженнях на гризунах високі дози вітаміну B_6 були здатні корегувати низькі концентрації магнію в сироватці та тканинах, зумовлені виснаженням запасів магнію в їжі, а також запобігати виразкам шлунка, спричиненим стресом [35]. Один із запропонованих механізмів полягає в тому, що вітамін B_6 сприяє засвоєнню магнію клітинами, обмежує виведення та збільшує його ефективність (оскільки мінерал насамперед є внутрішньоклітинним катіоном) [34, 36].

Піридоксаль-5-фосфат – єдина активна коферментна форма вітаміну, що переважає кількісно в плазмі крові (за рахунок альдегідної групи).

Крім участі в понад 100 ферментативних реакціях [37], піридоксаль-5-фосфат має й неферментативну активність – антиоксидантну (за деякими параметрами вона є зівставною з вітамінами С та Е), імунотропну, вплив на експресію рецепторів стероїдних гормонів, протіепілептичну (пов'язана з антагонізмом з АТФ на пуриноцетпторі P27) [38-41].

Незважаючи на те що саме нефосфорильовані форми вітаміну В₆ здатні всмоктуватися в кишечнику [42, 43], а потім фосфорильоватися в печінці до піридоксаль-5-фосфату, є думка, що саме піридоксаль краще засвоюється організмом, а не піридоксин [44]. Те саме спостерігається з проникненням до клітин мозку: туди проникає дефосфорильований піридоксаль, де він рефосфорильовується [45].

Отже, під час дослідження особливостей фармакокінетики різних вітамінів В₆ можна дійти висновку про «зацікавленість» організму саме в альдегідній формі – хороша біодоступність і прямий шлях утворення єдиного активного коферменту – піридоксаль-5-фосфату.

Разова та добова дози

Для підтримки балансу магнію в людей у типових фізіологічних умовах потрібна добова доза 3,6 мг/кг. FDA рекомендує щоденне пероральне споживання магнію ≈ 400 мг для чоловіків і 310 мг для жінок віком від 19 до 30 років [1, 46]. Однак доза, що одноразово приймається на добу, не має бути високою, адже, хоча загальне всмоктування магнію збільшується, відносно всмоктування магнію зменшується поступово від 65% за найнижчої дози до 11% за найвищої [47]. Поясненням цього можуть бути вищезазначені особливості всмоктування сполук магнію.

Деякі автори взагалі вважають, що саме дозування та спосіб застосування (невеликі дози протягом дня) визначають біодоступність магнію, а не особливості аніону в солях магнію [29].

Учені Німецького інституту охорони здоров'я з управління ризиками (BfR) виявили, що пероральні добавки розчинних солей магнію >360 мг/добу можуть спричинити діарею [20]; сьогодні в європейських країнах рекомендується приймати не більш як 250 мг магнію на день із розподілом на 2-3 прийоми по 80-100 мг.

Безпека

Бісгліцинати є безпечними; вони вже не одне десятиліття використовуються як форма доставки мінералів до організму в складі дієтичних добавок. Бісгліцинат магнію має відмінний профіль безпеки, тому його можна використовувати також у дітей і вагітних. Бісгліцинат магнію має значення LD50 за перорального прийому 5220 мг/кг маси тіла в щурів, що відповідає 522 мг магнію/кг маси тіла [20].

Гліцин і його солі мають ADI (Acceptable Daily Intake) та дозволені як безпечні харчові добавки [48, 49].

Відсутність негативних наслідків застосування препаратів, що містять магній гліцинат, підтверджується тривалою присутністю на фармацевтичному ринку та достатньою кількістю клінічних спостережень й експериментальних досліджень.

Що маємо з аптечного асортименту?

З одного боку, перелік широкий. З іншого – вкрай мало доступних пероральних форм бісгліцинату магнію, враховуючи критерії репутації виробників. Саме тому, аналізуючи пропозиції для призначення саплементатії магнію, звернули увагу на засіб «МАГНЕЛЬ», який об'єднує в собі гліцинат магнію та піридоксаль-5-фосфат (активну форму вітаміну В₆).

Кожна капсула засобу «МАГНЕЛЬ» містить 75 мг елементарного магнію, що дозволяє ефективно застосовувати дробове вживання (3 рази на добу) для усунення нестачі магнію.

Приймання метаболічно активної форми вітаміну В₆ – піридоксаль-5-фосфату – дає кращий результат, який однозначно важливий тоді, коли застосування звичайного вітаміну В₆ не ефективне.

Висновки

- 1 Пероральні форми магнію гліцинату мають науково обґрунтовану та клінічно підтверджену ефективність завдяки зрозумілим механізмам засвоєння магнію в кишечнику.
- 2 Для пероральних форм магнію раціональним є режим дробового уживання протягом дня середніх доз, що підтверджується теоретичними та експериментальними даними про фармакокінетику солей магнію.
- 3 Безпека препаратів магнію бісгліцинату розширює сферу їхнього застосування.
- 4 Аналізуючи пропозиції для призначення магнію, зверніть увагу на «МАГНЕЛЬ», який містить гліцинат магнію та активну форму вітаміну В₆.

«МАГНЕЛЬ»: більше магнію – менше стресу!

Список літератури знаходиться в редакції.



OMNIFARMA

Магнелъ ^{Mg} БІЛЬШЕ МАГНІЮ - МЕНШЕ СТРЕСУ!

СУЧАСНА КОМБІНАЦІЯ
МАГНІЮ ГЛІЦИНАТУ
ТА АКТИВНОЇ ФОРМИ
ВІТАМІНУ В₆
(ПІРІДОКСАЛЬ-5-ФОСФАТ)

Гліцинат магнію має вищу засвоюваність у порівнянні з більшістю звичайних сполук магнію, завдяки чому відновлення нестачі (дефіциту) магнію відбувається швидше

Вироблено з німецької субстанції гліцинату магнію

Dr. Paul Lohmann®

Дітиною добова: Інформація для професійної діяльності медичних та фармацевтичних працівників.

Перед застосуванням необхідно ознайомитися з інструкцією до використання.

Виробник: ТОВ «ОМНІФАРМА», вул. О. Милути, буд. 10, приміщення 212, м. Київ, 02141, Україна, тел.: +38 (044) 377-51-14



О.М. Біловол, академік НАМН України, д.м.н., професор кафедри клінічної фармакології та внутрішньої медицини,
І.І. Князькова, д.м.н., професорка, завідувачка кафедри клінічної фармакології та внутрішньої медицини,
Харківський національний медичний університет

Лікування нейропатичного болю в осіб старшого віку

При складанні плану ведення пацієнта з хронічним болем старшої вікової групи слід розглянути можливість комбінованого застосування фармакологічного та нефармакологічного втручання. Вибір лікарських засобів для фармакологічного контролю болю в осіб старших вікових груп потребує суворого персоналізованого підходу.



О.М. Біловол



І.І. Князькова

Нефармакологічні методи

Продемонстровано високу ефективність мультимодального підходу у веденні пацієнтів із хронічним болем старших вікових груп. Фізична та професійна реабілітація в поєднанні з когнітивно-поведінковою терапією (КПТ) і руховою активністю чинять позитивний вплив у цій когорті пацієнтів, але відповідно до клінічних даних застосовуються недостатньо. Водночас стратегія мультимодального підходу забезпечує посилення терапевтичного альянсу між пацієнтом і медичним персоналом, оскільки сприяє підвищенню ефективності лікування хворих старших вікових груп із хронічним болем.

До нефармакологічних методів, які застосовують у пацієнтів із хронічним болем, належать [1] КПТ, акупунктура, адаптивні техніки медитації (mindfulness), масаж, фізична активність, тай-чи, йога.

КПТ являє собою неінвазивні й безпечні методики, спрямовані на зменшення болю, відновлення функціональної активності, а також поліпшення загального фізичного та психічного здоров'я. КПТ допомагає пацієнтам керувати стресом, самостійно знижувати сприйняття больових відчуттів і зменшувати больовий поріг. Для пацієнтів, які не мають доступу до психолога, навченого КПТ, рекомендуються методи зниження стресу, що допомагають покращити фізичне та психічне здоров'я. До методів зниження стресу належать медитація, йога, дихальні вправи. Такий підхід дає пацієнтам змогу долати неприємні емоції та фізичний дискомфорт і загалом покращує якість життя осіб із хронічним болем.

У нашій країні застосовують такі методики, як лазерна терапія, електромагнітні стимуляції, бальнео- й термотерапія тощо. Для пацієнтів із хронічним м'язово-скелетним болем, зокрема при остеоартриті або міофасціальному синдромі, фізіотерапія є неінвазивним методом лікування, спрямованим на підвищення рухливості, полегшення болю та в підсумку зниження інвалідності й поліпшення функціональної активності пацієнта. За неможливості проведення фізіотерапії в домашніх умовах застосовується лікувальна фізкультура (вправи на розтяжку), також зменшенню болю може сприяти термотерапія тощо. Можна розглянути застосування й таких методик, як йога, тай-чи, ходьба. Слід наголосити, що аеробні фізичні вправи підбираються індивідуально. Наприклад, пацієнтам старших вікових груп із хронічним болем і скутістю можуть бути рекомендовані вправи у воді для підтримки рухливості суглобів і зменшення болю.

Серед додаткових методів лікування, що зменшують вираженість болю, – акупунктура, масаж та ін. Треба зауважити, що немає переконливих даних стосовно ефективності зазначених методик. Водночас включення їх у план лікування позитивно впливає на функціональний, фізичний і ментальний стани геронтологічних пацієнтів, сприяє найефективнішому знеболюванню.

Медикаментозна терапія

Незважаючи на важливість проблеми знеболювання в геріатричних пацієнтів із хронічним больовим синдромом, є нечисленними дослідження, присвячені застосуванню в цій популяції аналгетиків [2-4]. Залишається нез'ясованим, яка частка людей похилого віку приймає аналгетики та яким із них віддається перевага. У фінському популяційному дослідженні [5], що включало 1420 пацієнтів віком 62-86 років, вивчали ефективність аналгетиків із застосуванням опитувальника якості життя SF-36. Серед усіх учасників дослідження 84% купували рецептурні аналгетики протягом 1 року. Встановлено, що 77% припадало на нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП), 41% – на парацетамол, 32% – на опіоїди, 17% – на габапентиноїди, 7% – на трициклічні антидепресанти. Вік хворих не мав істотного впливу на вибір препарату. Автори звернули увагу на необхідність правильної оцінки болю та важливість персоналізованого підходу для вибору аналгетика з огляду на наявність у пацієнтів протипоказань до препаратів та уточнення характеристик болю, а також немедикаментозне знеболювання з метою оптимізації лікування болю в людей похилого віку.

Одним з основних принципів лікувальної тактики в геріатрії є вибір простішого способу введення препарату (переважно пероральний або трансдермальний) із невеликою кратністю. Для контролю хронічного болю не рекомендується парентеральне введення аналгетиків, оскільки знеболювальний ефект препарату хоч і настає швидко, проте є короточасним. Для пацієнтів із легким хронічним болем рекомендовано неопіоїдні аналгетики, як-от НПЗП або ацетамінофен.

Ацетамінофен (парацетамол)

Ацетамінофен, також відомий як парацетамол, є широко доступним аналгетиком і жарознижувальним засобом, що рекомендується більшістю світових геріатричних асоціацій як початкова терапія в пацієнтів віком понад 60 років із хронічним болем легкої або помірної інтенсивності для усунення больового синдрому будь-якої етіології [6].

Механізм дії парацетамолу остаточно не вивчений, але показано, що він активує низхідні серотонінергічні інгібуювальні шляхи в центральній нервовій системі, завдяки чому знижується сприйняття болю [7].

Ацетамінофен приймають у дозі 325-650 мг перорально що 6 год (рекомендований максимум – 3 г на день, а в пацієнтів зі старечою астеною чи віком понад 80 років – 2 г на день) [8]. Потрібно попереджати пацієнтів про наявність парацетамолу в більшості жарознижувальних препаратів і комбінованих засобів з аналгетичним ефектом, щоб мати змогу точніше моніторувати добову дозу.

За аналгетичним ефектом парацетамол значно поступається НПЗП, але він, як і раніше, залишається препаратом першого вибору в пацієнтів старших вікових груп із хронічним больовим синдромом, адже вважається відносно безпечним щодо профілю побічних ефектів порівняно з НПЗП. Основним побічним ефектом ацетамінофену є гепатотоксичність через передозування препарату.

Ацетамінофен варто призначати з обережністю в пацієнтів із печінковою недостатністю або хронічним зловживанням алкоголем в анамнезі. Препарат може зумовлювати статистично (й, можливо, клінічно) значне підвищення міжнародного нормалізованого відношення (МНВ) у пацієнтів, які приймають варфарин. Попри те що це не є прямим протипоказанням, якщо після виписки зі стаціонара рекомендується продовження прийому ацетамінофену в людей похилого віку, мабуть, потрібне ретельне спостереження за рівнем МНВ.

Слід зазначити, що в одному систематичному огляді при болю в спині й остеоартриті парацетамол не підтвердив свою ефективність [10], але пізніші систематичні огляди довели аналгетичний потенціал препарату при цих патологіях [11].

Нестероїдні протизапальні засоби

Якщо біль адекватно не контролюється парацетамолом, можна розглянути призначення іншого класу широкодоступних лікарських засобів – НПЗП, які мають протизапальну, жарознижувальну та знеболювальну дію. Ці засоби зменшують біль від легкої до помірної інтенсивності запального генезу, зокрема при остеоартриті або ревматоїдному артриті. НПЗП широко представлені на фармацевтичному ринку, відрізняються режимом дозування та профілем безпеки (табл. 1). За неефективності в конкретного пацієнта одного препарату з класу НПЗП може бути доцільним спробувати призначити інший препарат із цього класу.

НПЗП зменшують біль, зворотно інгібуючи активність ферментів ЦОГ-1 і -2, й таким чином запобігають синтезу простагландинів, які опосередковують запалення, а також передачу болю. НПЗП, що діють неспецифічно, не рекомендуються для тривалого застосування через побічні ефекти, пов'язані з інгібуванням ЦОГ-1. Останній

присутній у всьому організмі й окрім інших ефектів відіграє роль у захисті слизової оболонки шлунка, підтримці ниркової та печінкової функцій. Пацієнти, котрі приймають НПЗП протягом будь-якого періоду часу, мають перебувати під наглядом щодо симптомів шлунково-кишкового болю або кровотечі. Слід бути обережними, призначаючи НПЗП або ацетилсаліцилову кислоту літнім людям, які отримують антикоагулянтну терапію, через підвищений ризик виникнення кровотечі. Серед інших ускладнень тривалого прийому НПЗП – підвищений ризик розвитку серцево-судинних захворювань і хвороб нирок.

ЦОГ-2 присутній в організмі в нижчих концентраціях і експресується у відповідь на запалення або пошкодження. Застосування НПЗП, які вибірково блокують ЦОГ-2 (наприклад, целекоксиб), ефективно зменшує запалення та біль. Однак селективні ЦОГ-2 НПЗП не позбавлені ризику й подібно до неселективних засобів цієї групи асоціюються з підвищеним ризиком настання серцево-судинних подій.

Більшість НПЗП переконливо довели свою ефективність у терапії гострого та хронічного болю, в тому числі в осіб віком понад 60 років. Такі НПЗП, як ібупрофен, напроксен, кетопрофен і диклофенак, можуть застосовуватися з обережністю в людей похилого віку (кеторолак також може використовуватися, хоча є менш бажаним з огляду на критерії Бірса) [12].

При легкому гострому болю ібупрофен призначають по 400 мг що 4-6 год у міру потреби, максимальна доза становить 3200 мг на день [13]. Систематичний огляд показав, що 400 мг ібупрофену є кращими, ніж 1000 мг парацетамолу для полегшення гострого болю, але було зазначено, що комбінація ібупрофену та парацетамолу ефективніша за будь-який аналгетик у вигляді монотерапії [14].

Рекомендується призначення НПЗП пацієнтам віком понад 60 років із сильним ноцицептивним хронічним болем у спині та/або суглобах або як компонент мультимодальної терапії при онкологічному болю [15]:

- у мінімально ефективних дозах, достатніх для настання знеболювального ефекту;
- короткими курсами (не більш як 14 днів);
- з урахуванням ризику небажаних ефектів із боку шлунково-кишкового тракту та серцево-судинної системи.

Таблиця 1. Наявні на фармацевтичному ринку НПЗП

Препарат	Дозування	Механізм дії
Целекоксиб	100-200 мг 1-2 рази на день	Селективний інгібітор ЦОГ-2
Ібупрофен	Максимальна добова доза – 2400 мг у 3-4 прийоми	Невибірково блокує ЦОГ-1 і -2, внаслідок чого гальмує синтез простагландинів
Напроксен	Максимальна добова доза – 1000 мг у 2-3 прийоми	Подібний до такого в ібупрофену
Мелоксикам	7,5-15 мг одноразово	Селективніше інгібує ЦОГ-2 порівняно із ЦОГ-1
Диклофенак	Максимальна добова доза – 150 мг у декілька прийомів	Подібний до такого в ібупрофену
Набуметон	1000 мг 1-2 рази	Подібний до такого в ібупрофену

Примітка: ЦОГ – циклооксигеназа.



Особливу увагу варто звертати на небажані ефекти НПЗП (гастротоксичність, нефротоксичність, тромбоемболічні ускладнення, підвищення артеріального тиску), а також урахувати зміни фармакокінетики в осіб старших вікових груп. Це потребує дуже серйозного аналізу клінічної ситуації та зважування ризику розвитку небажаних ефектів.

Тому пацієнта, якому рекомендовано прийом НПЗП, слід попередити про необхідність здійснення 3-4 рази на день контролю рівня артеріального тиску з консультацією лікаря при його підвищенні [16]. Обов'язковим є моніторинг скарг із боку шлунково-кишкового тракту. Це зумовлено тим, що ризик гострого ерозивно-виразкового ураження гастродуоденальної слизової оболонки на тлі прийому НПЗП різко збільшується в літніх пацієнтів з атеросклерозом аорти та серцевою недостатністю, що призводять до хронічної ішемії гастродуоденальної слизової оболонки.

За появи небажаних ефектів у разі прийому НПЗП найперше слід переглянути показання до їх використання, а за неможливості скасування ліків – зменшити дозу або призначити препарат із найменшою кількістю побічних ефектів.

При виборі інгібіторів протонного насоса для лікування пацієнта з поєднаною (ревматичною, кардіологічною та неврологічною) патологією велику роль відіграють особливості лікарської взаємодії. Важливе значення надається впливу на ізофермент печінки CYP2C19, оскільки він бере участь у метаболізмі значної кількості лікарських засобів. Показано, що омепразол і частково лансопразол уповільнюють метаболізм варфарину, клопидогрелу, дигоксину, ніфедипіну, фенітоїну, теofilіну, карбамазепіну, циклоспорину, діазепаму [17]. Крім того, важливою є рН-селективність інгібіторів протонного насоса, низьке значення котрої розглядають як патогенетичний механізм потенційних побічних ефектів за тривалої терапії цими препаратами, оскільки протонні насоси (H⁺/K⁺- або H⁺/Na⁺-АТФази) крім парієтальних клітин виявлено в клітинах інших органів і тканин: в епітелії кишечнику та жовчного міхура, рогівки, ниркових каналцях, м'язах, клітинах імунної системи (нейтрофілах, макрофагах і лімфоцитах), остеокластах та ін.

Не рекомендується призначення НПЗП пацієнтам віком понад 60 років із хронічним болем і старечою астеною, перенесеними серцево-судинними та цереброваскулярними катастрофами (або іншими станами, пов'язаними з високим і дуже високим серцево-судинним ризиком), перенесеними операціями на судинах (у тому числі судинах серця, шиї, голови, нижніх кінцівок), хронічною хворобою нирок у разі швидкості клубочкової фільтрації <30 мл/хв, оскільки ризик розвитку небажаних ефектів перевищує користь від їх застосування [18-21].

За наявності абсолютних протипоказань для призначення НПЗП рекомендується вибрати інші способи знеболювання чи направити пацієнта до клініки болю та/або до профільного фахівця (невропатолога, ревматолога, ортопеда, онколога, фахівця з паліативної медичної допомоги).

Трансдермальні анальгетики

НПЗП для місцевого застосування переважно накопичуються в цільових зонах із концентраціями, що в 7 разів вищі в хрящах і менісках і до 100 разів у сухожиллях, аніж у сироватці крові [22]. Місцеві анальгетики ідеальні для людей похилого віку з численними супутніми захворюваннями, як-от виразкова хвороба та серцево-судинні патології, за яких пероральні НПЗП відносно протипоказані.

Із метою усунення больового синдрому рекомендується призначення місцевих форм НПЗП (креми, мазі, гелі, пластирі) пацієнтам віком понад 60 років із болем у спині та/або суглобах з урахуванням сумарної добової дози зазначених засобів [23].

Наприклад, у літніх пацієнтів із ризиком розвитку побічних ефектів, пов'язаних із системними НПЗП, можливе місцеве застосування 1% гелю диклофенаку, що втирається в неущожену хворобливу ділянку, наприклад суглоб, уражений остеоартритом, або при інших запальних станах. Дані високої якості з дослідження за участю значної кількості пацієнтів виявили невеликі переваги курсу тривалістю понад 12 тиж. При цьому слід ретельно контролювати кількість суглобів, на які наноситься місцевий НПЗП, а також урахувати, чи приймає пацієнт додатково будь-який пероральний НПЗП, через потенційний ризик перевищення загальних рекомендованих доз.

До місцевих анальгетиків належать такі засоби, як диклофенак, кетопрофен, ібупрофен, пластр із 4-5% лідокаїном, крем із капсаїцином (табл. 2).

Призначення лідокаїну (пластр, гель, крем) рекомендується пацієнтам віком понад 60 років із хронічним нейропатичним болем, включаючи постгерпетичну невралгію, з метою зниження інтенсивності болю [24-27]. Топічні форми лідокаїну в концентрації не менш як 5% здатні знижувати інтенсивність нейропатичного болю, включаючи випадки постгерпетичної невралгії. Рекомендовано креми та пластирі. Можливим є розвиток слабких шкірних реакцій, які зникають після припинення використання.

Перевагами такої терапії є легкість застосування, відсутність токсичності та лікарських взаємодій. У клінічному дослідженні в пацієнтів із діабетичною полінейропатією порівнювали ефективність застосування 5% лідокаїну у вигляді пластиру та прегабаліну. Відзначено зіставний ефект в обох групах терапії. Проте в групі місцевого застосування лідокаїну зареєстровано менше побічних ефектів і випадків скасування терапії. Це дає змогу рекомендувати аплікацію 5% лідокаїну при нейропатичному болю в пацієнтів, які не можуть приймати ліки *per os*.

Крем із капсаїцином рекомендовано при остеоартриті, нейропатичному болю, постгерпетичній невралгії. Тривалість терапії – до 13 тиж.

Показаннями для призначення місцевих анальгетиків є нейропатії, артралгії, міалгії, больовий синдром у разі захворювань навколосуглобових тканин, люмбоішіалгія, забиті місця, гострий герпетичний оперізувальний лишай та ін. [28].

Наркотичні анальгетики

Цікаві дані метааналізу, що включав 41 рандомізоване клінічне дослідження [29], в яких оцінювали ефективність опіоїдів у лікуванні різних форм хронічного неонкологічного болю, в тому числі болю в спині, за остеоартриту, ревматоїдного артрити, діабетичної нейропатії. Встановлено, що в середньому опіоїди можуть забезпечити незначне зниження інтенсивності болю та функціональне поліпшення порівняно з плацебо й аналогічне зменшення болю, але менш виражене поліпшення функціонального стану порівняно з іншими анальгетиками.

Отже, наркотичні анальгетики пацієнтам віком понад 60 років із хронічним болем неонкологічного походження не рекомендовано через відсутність надійних доказів ефективності при хронічному скелетно-м'язовому та нейропатичному болю [30-34].

Інші препарати для лікування хронічного болю

Ці лікарські засоби часто відносять до ад'ювантних, оскільки вони спочатку призначалися при станах, відмінних від болю, як-от депресія або судоми, проте багато із цих препаратів можна використовувати як терапію першої лінії при певних хронічних больових станах.

Протиепілептичні препарати

У 1993 р. у клінічну практику введено протисудомний препарат другого покоління габапентин. Надалі було встановлено, що засіб також є ефективним у лікуванні низки хронічних нейрогенних больових синдромів, зокрема при діабетичній нейропатії, постгерпетичній невралгії та невралгії трійчастого нерва. Ефективність і безпека прегабаліну та габапентину в усуненні больового синдрому надійно досліджені в пацієнтів старших вікових груп із нейропатичним болем [35].

Терапію слід розпочинати з мінімальної дози (прегабалін – 75 мг, габапентин – 200 мг), поступово титруючи її до настання знеболювального ефекту (максимальна доза в клінічних дослідженнях для прегабаліну – 600 мг, габапентину – 1800 мг). У перші дні прийому можливий розвиток психотропного ефекту, загальмованості. Така дезорієнтація може спровокувати падіння або призвести до того, що пацієнти прийматимуть неправильні дози. Не рекомендується керування автотранспортом під час прийому цих препаратів.

Екскреція прегабаліну та габапентину здійснюється нирками, що потребує оцінювання функції нирок перед призначенням такої терапії та титрування дози. Лікування починається з найменшої дози з подальшим збільшенням до терапевтичної на підставі даних щодо відповіді на терапію та переносимості препарату.

Не рекомендується призначати похідні бензодіазепіну пацієнтам віком понад 60 років із хронічним болем через високий ризик виникнення небажаних ефектів, серед яких седация, сплутаність свідомості та падіння [8]. На тлі терапії карбамазепіном підвищується ризик розвитку гіпонатріємії та блокади синтезу антидіуретичного гормону [36]. Крім того, карбамазепін є потужним індуктором цитохрому P450, який може впливати на метаболізм інших препаратів, особливо з вузьким терапевтичним індексом, як-от варфарин або літій.

Антидепресанти

Трициклічні антидепресанти й інгібітори зворотного захоплення серотоніну та норадреналіну можуть використовуватися для лікування хронічного болю. Підвищуючи активність серотоніну й норадреналіну, ці препарати модулюють больовий шлях, пригнічуючи висхідні больові шляхи та стимулюючи низхідні гальмівні шляхи.

У ранніх дослідженнях було відзначено позитивний вплив трициклічних антидепресантів (амітриптилін та іміпрамін) як допоміжної терапії при лікуванні нейропатичного болю, діабетичної нейропатії та скелетно-м'язового болю. Незважаючи на ефективність у низьких дозах, трициклічні антидепресанти мають потужну антихолінергічну активність, що призводить до розвитку побічних ефектів, особливо в геронтологічній популяції. Ці побічні ефекти включають ортостатичну гіпотензію, седацию (обидва препарати збільшують ризик падіння), нудоту, нечіткість зору, затримку сечі, запори, аритмії тощо. У зв'язку із цим зазначені препарати в більшості випадків протипоказані пацієнтам старших вікових груп.

Селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну та норадреналіну (дулоксетин) теж варто призначати з обережністю через їхню серотонінергічну активність і збільшення ризику падіння. Рекомендується призначення дулоксетину пацієнтам віком понад 60 років із хронічним болем за наявності симптомів депресії з метою найефективнішого усунення больового синдрому [37]. Крім того, дулоксетин може розглядатися для призначення в пацієнтів віком понад 60 років із хронічним нейропатичним болем і протипоказаннями та/або непереносимістю антиконвульсантів [37]. Рішення про необхідність такої терапії потрібно приймати колегіально з невропатологом. Варто звертати увагу й на наявність у пацієнта в анамнезі падіння і переломів, оскільки експерти Американського геріатричного товариства (AGS, 2019) радять уникати призначення селективних інгібіторів зворотного захоплення серотоніну та норадреналіну таким пацієнтам [38]. Також слід ретельно моніторувати пацієнтів на комбінованій терапії, що включає антиконвульсанти та дулоксетин, уживати надійніших заходів щодо зниження ризику падіння і профілактики когнітивних порушень.

Не рекомендується використовувати венлафаксин через ризик виникнення гіпонатріємії, запаморочення та болю в животі [7]. У дослідженнях відзначено прогіпертензивний ефект венлафаксину в пацієнтів старших вікових груп.

Міорелаксанти

Пацієнтам із хронічним м'язово-скелетним болем від помірного до тяжкого можуть бути показані міорелаксанти. Проте з урахуванням змін м'язово-скелетної системи в процесі старіння ефективність цих препаратів у геронтологічній популяції значно знижується. Разом із тим усі міорелаксанти мають потенційні побічні ефекти седативної й антихолінергічної дій, що збільшують ризик падіння [38]. Отже, цей клас препаратів рекомендовано молодшим пацієнтам для лікування м'язового спазму, пацієнтам із хронічними скелетно-м'язовими болями та ін.

Лікування хронічного болю в геронтологічній популяції є складним завданням. Урахування фізіологічних основ старіння, знання механізмів нейропатичного болю, фармакологічних властивостей застосовуваних лікарських засобів дають змогу скласти індивідуальний план лікування больового синдрому, що ґрунтується на мультимодальному підході. Він передбачає терапію не лише основного захворювання, внаслідок якого в пацієнта розвинувся больовий синдром, а й коморбідних станів геріатричних синдромів, і спрямований на збільшення мобільності та покращення якості життя пацієнта.

Список літератури знаходиться в редакції.

С.С. Кошарська, завідувачка відділення кардіології Київської міської клінічної лікарні № 7; **А.В. Татарчук**, лікар-кардіолог відділення інтенсивної терапії Черкаської обласної лікарні; **О.Я. Сорока**, завідувачка кардіологічного відділення № 1 КНП ЛОР «Львівський обласний клінічний лікувально-діагностичний кардіологічний центр»

Вітчизняний досвід використання едаравону в пацієнтів із гострим коронарним синдромом

Незважаючи на сучасні методи відновлення коронарного кровотоку, показники смертності після перенесеного гострого коронарного синдрому (ГКС) залишаються досить високими, що пов'язують з ушкодженням міокарда під час реперфузії. Відповідно до сучасних уявлень, провідною причиною цього явища є ішемічний каскад, який може запускати процеси загибелі кардіоміоцитів і бути відповідальним за 50% кінцевого розміру зони некрозу при ГКС, виникнення реперфузійних аритмій, систолічної мікросудинної дисфункції. Саме тому адекватне блокування ішемічного каскаду, спрямоване на елімінацію активних форм кисню, активацію антиоксидантів, на сьогодні вважається важливою складовою менеджменту пацієнтів із ГКС. Одним із найдієвіших блокувальників ішемічного каскаду, що довів свою ефективність у клінічній практиці, є едаравон. Цей препарат внесено до низки клінічних рекомендацій з лікування багатьох захворювань, патогенез яких пов'язаний з ішемічним каскадом.



С.С. Кошарська



А.В. Татарчук



О.Я. Сорока

Ішемічний каскад у розрізі гострої серцево-судинної патології

Внаслідок різкого розвитку ішемії та припинення надходження до клітини кисню і поживних речовин для енергетичного забезпечення клітин міокарда виникає ціла низка патологічних процесів, об'єднаних спільною назвою «ішемічний каскад». При цьому один процес тягне за собою інший.

Для розуміння шляхів подолання ішемічного пошкодження міокарда необхідно врахувати його механізми, які тісно взаємопов'язані. На сьогодні основними вважаються такі процеси:

- внутрішньоклітинне та мітохондріальне перевантаження Ca^{2+} – «кальцієвий парадокс» із набряком і некрозом клітин;
- зменшення оксиду азоту (NO) з ендотеліальною дисфункцією та порушенням регіонарного кровотоку;
- відкриття перехідної пори проникності мітохондрій (mPTP);
- активація запальної відповіді.

Разом із пошкодженням зовнішніх та внутрішніх мембран клітини Ca^{2+} -перевантаження та відкриття mPTP призводять до масивного набряку, лізису органел, фрагментації та некрозу клітин, що запускає гостру запальну відповідь, наслідки якої також роблять свій внесок у загибель кардіоміоцитів. Через кілька годин після початку реперфузії в зону інфаркту активно мігрують нейтрофіли у відповідь на вивільнення хемоатрактантів (АФК, цитокінів та активованого комплементу). Масивне накопичення нейтрофілів сприяє вивільненню NF- κB , інших сигнальних молекул і факторів транскрипції, посиленій експресії молекул клітинної адгезії, що веде до подальшої лейкоцитарної інфільтрації, закупорки судин та феномену no-reflow, посилюючи пошкодження тканин (рис.).

Особливе значення ішемічний каскад має у пацієнтів із ГКС, яким виконують медикаментозну реперфузію або перкутанне коронарне

втручання, у зв'язку з утворенням арахідонової кислоти та гіперпродукцією активних форм кисню. На перший погляд, швидке відновлення коронарного кровотоку в ішемізованій ділянці міокарда має забезпечувати покращення як безпосередніх, так і віддалених наслідків ГКС. Утім, успіх такого лікування може затьмаритися реперфузійним ушкодженням міокарда (РУМ), патогенез якого пов'язаний передусім з надмірним утворенням АФК та оксидативним стресом. До найпоширеніших проявів РУМ відносять електрофізіологічну нестабільність із розвитком реперфузійних аритмій, систолічну дисфункцію, ендотеліальну та мікросудинну дисфункцію, незворотне ушкодження міокарда. Таким чином, реперфузійне ушкодження призводить до загибелі тих кардіоміоцитів, які ще були життєздатними безпосередньо перед реперфузією міокарда.

Перспективи профілактики ішемічних пошкоджень за допомогою едаравону

Зменшити прояви описаних ушкоджень здатен едаравон, який сприяє блокаді ішемічного каскаду. Препарат має низьку молекулярну масу, є водорозчинним і ліпофільним, що дозволяє йому легко потрапляти всередину клітини.

Крім того, едаравон чинить різноманітний вплив на ланки патогенезу ішемічного каскаду. Сьогодні детально вивчено два основні ефекти препарату: здатність віддавати електрон різним формам АФК (насамперед пероксильному радикалу) та підвищувати синтез оксиду азоту, відновлюючи функцію ендотелію в умовах ішемії (Subcommittee U.P. et al., 2020).

Також слід нагадати, що едаравон здатен забезпечувати стабілізуючий вплив як на самі мітохондрії, так і на перехідну пору мітохондріальної проникності (mPTP), що може захистити клітину від перевантаження Ca^{2+} при РУМ. Саме mPTP вважається перспективною терапевтичною мішенню, оскільки відповідає за реалізацію мітохондріального сигнального

шляху апоптозу (Zhang G.M. et al., 2013). Отже, застосування едаравону може захищати клітини різних тканин і від надмірного апоптозу.

Важлива складова ефекту препарату – активація природних антиоксидантних систем у тканинах. Так, в експериментальній роботі з моделюванням ішемії міокарда на пацюках попереднє введення едаравону спричинило суттєве підвищення активності супероксиддисмутази, глутатіонпероксидази та каталази. Крім того, на тлі введення едаравону значно знижується рівень каспази-3 (бере участь в активації апоптозу), а також спостерігається нижчий рівень креатинфосфокінази-MB (КФК-MB) порівняно з контролем, що є додатковим свідченням його кардіопротекторного ефекту (Hassan M.Q. et al., 2016).

Едаравон продемонстрував свої позитивні ефекти щодо запобігання фероптозу, який є механізмом загибелі клітин і фінальною стадією ішемічного каскаду. Зокрема, було показано, що застосування препарату зменшує рівень Fe^{2+} та ліпідних і гідроксильних радикалів (Homma T. et al., 2019); це відбувається шляхом прямої донорської електронів та нейтралізації вільних радикалів, а також шляхом активації сигнального білка Nrf2, який запускає процеси ядерної транскрипції з синтезом ферментів глутатіонпероксидази (Grx4), гемоксигенази-1, що руйнують АФК і пригнічують фероптоз (Zhang G.W. et al., 2016).

На експериментальній моделі атеросклерозу едаравон виявив здатність пригнічувати активацію фактора NF- κB та iNOS і зменшувати надмірну міграцію макрофагів до зони бляшки, що разом із прямою його антиоксидантною активністю та позитивним впливом на дисфункцію ендотелію сприяє зменшенню атеросклеротичного ураження аорти (Onogi H. et al., 2006).

Отже, едаравон – це блокатор ішемічного каскаду, який також має властивості універсального антиоксиданта та забезпечує цитопротекторний ефект (запобігає апоптозу, фероптозу), протизапальну дію, а також позитивно впливає на судинну стінку. Зазначені

ефекти мають важливе значення в лікуванні захворювань, патогенез яких пов'язаний з ішемічним каскадом і синдромом системної запальної відповіді, куди відноситься й ГКС.

Експериментальне застосування едаравону на моделях гострої ішемії міокарда підтвердило його захисні властивості. Введення препарату супроводжувалося зменшенням кількості ушкоджених кардіоміоцитів із фрагментованими органелами та фатальним набряком, апоптотичних клітин (Li Q. et al., 2019). У результаті спостерігалася зменшення розміру зони некрозу при ішемії/реперфузії, частоти фатальних шлуночкових тахіаритмій, подальшого розвитку чи прогресування серцевої недостатності. Зазначені захисні ефекти відзначалися за умови введення едаравону до або одразу після (не пізніше 5 хв) початку реперфузії (González-Montero J. et al., 2018).

Доказова база ефективності едаравону в пацієнтів із ГКС

Пілотне рандомізоване клінічне дослідження, присвячене вивченню короткострокових ефектів едаравону, було проведено у 2004 році японськими науковцями за участю 80 пацієнтів із ГКС. Препарат вводили в дозі 30 мг за 10 хв до початку перкутанного втручання. Тоді вперше підтвердили ефективність превентивного застосування едаравону саме для профілактики реперфузійних аритмій під час інтервенційного лікування ГКС (ризик розвитку реперфузійних аритмій протягом 30 хв після реперфузії зменшувався у 8 разів). Також було показано, що застосування препарату до реперфузійних процедур супроводжується достовірним зменшенням зони некрозу зі зниженням рівня маркерів ушкодження міокарда, зменшенням «оглушення» міокарда зі швидким відновленням його скоротливості (Tsujita K. et al., 2004).

У наступному дослідженні цих же авторів із більшою вибіркою пацієнтів із ГКС (n=101) оцінювали як коротко-, так і довгострокові ефекти застосування едаравону. Було продемонстровано, що на тлі застосування едаравону (протягом 14 днів у гострому періоді) спостерігається суттєве зменшення ризику подальших кардіальних ускладнень у віддаленому періоді (415±32 дні) порівняно із плацебо. Зокрема, знижувалася частота повторного нефатального інфаркту, ішемічного інсульту, рефрактерної стенокардії. Крім того, едаравон у разі його застосування до проведення реперфузії сприяв зменшенню зони інфаркту та ризику реперфузійних аритмій. Автори вважають, що відсутність призначення едаравону є незалежним фактором розвитку кардіоваскулярних подій після інфаркту міокарда (рефрактерна стенокардія, повторний нефатальний інфаркт міокарда, ішемічний інсульт) протягом 415±32 дні.

У дослідженні Y. Nakamura та співавт. (2009) введення едаравону пацієнтам із ГКС зумовлювало зменшення зони некрозу, запобігало патологічному ремоделюванню міокарда, а також розвитку серцевої недостатності.

Пізніше в декількох клінічних дослідженнях включення едаравону до схеми лікування хворих з інфарктом міокарда в поєднанні з тромболітичною терапією сприяло зменшенню зони некрозу, покращувало фракцію викиду лівого шлуночка, зменшувало ризик фатальних тахіаритмій, а також запобігало повторній госпіталізації у зв'язку

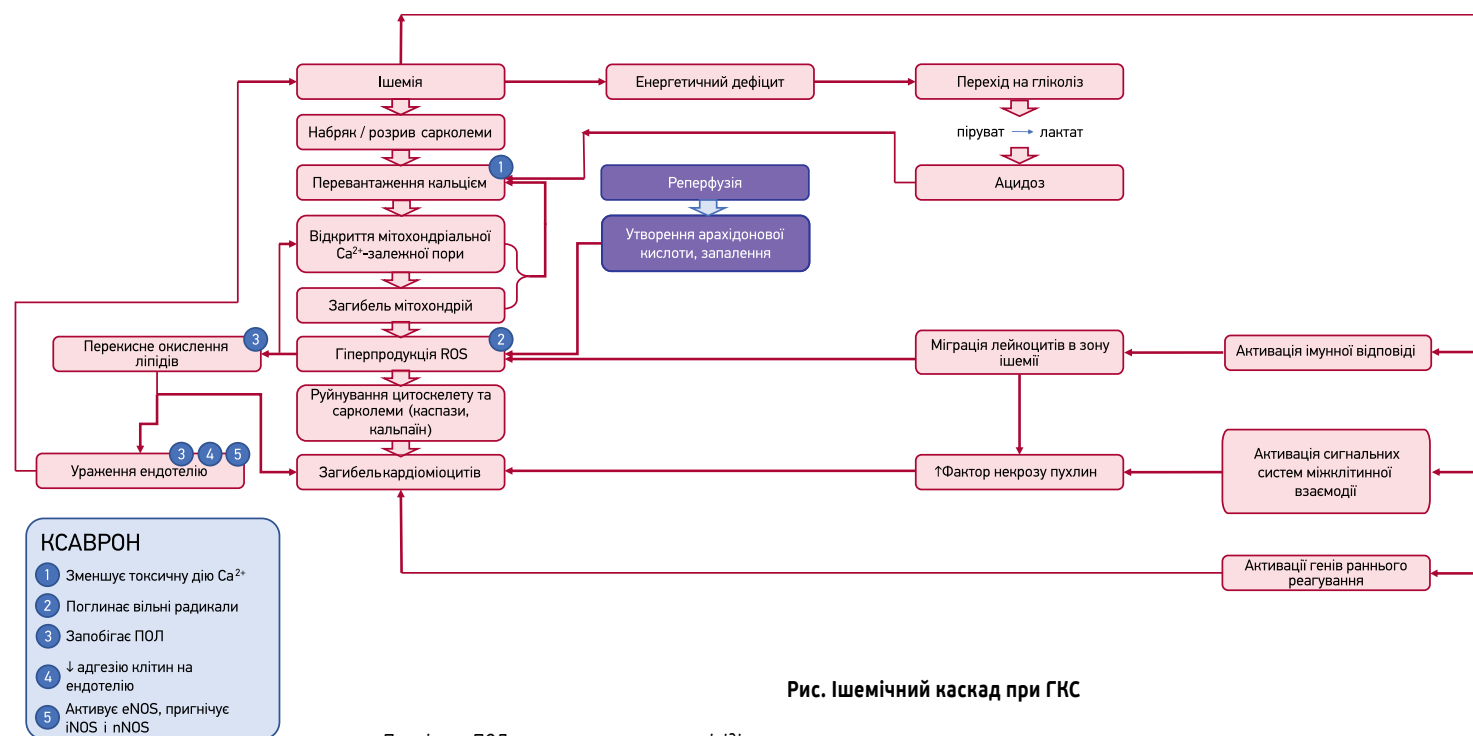


Рис. Ішемічний каскад при ГКС

Примітка: ПОЛ – перекисне окислення ліпідів.

з декомпенсацією серцевої недостатності (Cui Y.G., Lu X.N., 2011; Hou H., 2013).

Едаравон виявився ефективним не лише як супровідна терапія тромболілізу. Згідно з даними J. Oyama та співавт. (2010), введення препарату пацієнтам зі значимим стенозом коронарних артерій супроводжувалося достовірним покращенням коронарного кровотоку (за даними коронарографії), суттєвим зниженням рівня малональдегіду (маркера перекисного окиснення ліпідів).

У 2015 році С. Zheng і співавт. провели метааналіз 9 однорідних рандомізованих плацебо-контрольованих досліджень (загалом 380 пацієнтів) стосовно клінічного застосування едаравону при гострій ішемії міокарда. Препарат застосовували в дозі 60 мг/добу в хворих із ГКС, котрим проводили перкутанне втручання. Тоді було встановлено, що у групах едаравону спостерігалось достовірне зниження рівня маркерів некрозу міокарда КФК-MB і тропоніну I через 6 год після реперфузії (3 дослідження) та через 24 год після реперфузії (4 дослідження) порівняно із плацебо. Під час аналізу маркерів окисного стресу виявлено, що на тлі застосування едаравону рівень супероксиддисмутази зростає, а концентрація малональдегіду зменшувалася. Проведений метааналіз доводить антиоксидантні ефекти едаравону та його кардіопротекторні властивості, пов'язані з запобіганням РУМ.

Вітчизняний досвід застосування блокатора ішемічного каскаду едаравону в пацієнтів із ГКС

Українські кардіологи провели клінічну апробацію едаравону в пацієнтів із ГКС. З огляду на те що едаравон сприяє покращенню коронарного кровотоку, про що йшлося в одному із вищезазначених досліджень, препарат призначали як перед реперфузійною терапією ГКС, так і без її проведення. Згодом лікарі описували динаміку електрокардіограми (ЕКГ) та інших параметрів на тлі застосування едаравону, а також свої враження від його призначення.

Визначена форма для введення результатів застосування препарату едаравон (Ксаврон®) у пацієнтів із ГКС містила такі дані: демографічна частина; діагноз при госпіталізації; діагноз заключний; призначення Ксаврону; тривалість курсу лікування Ксавроном; час від появи симптомів до реперфузії; метод реперфузії; час від введення першої дози Ксаврону до реперфузії; лабораторні дані, інструментальні дослідження; супутнє лікування; результати терапії; загальні враження від терапії Ксавроном.

Застосування Ксаврону здійснювали за такою схемою:

- у випадку виконання реперфузії – першу дозу препарату (30 мг/1 ампула) вводили перед реперфузією внутрішньовенно струйно, а в подальшому – по 1 ампулі препарату, розведеного в 100 мл 0,9% хлориду натрію внутрішньовенно крапельно двічі на день (курс 10 днів);
- якщо реперфузію не проводили – по 1 ампулі препарату, розведеного в 100 мл 0,9% хлориду натрію внутрішньовенно крапельно двічі на день, починаючи з 1-го дня госпіталізації (курс 10 днів).

Далі подано серію клінічних випадків, котрі описують практичний досвід ведення пацієнтів із ГКС, до схеми лікування яких було включено препарат Ксаврон®.

Клінічний випадок № 1 (С.С. Кошарська, завідувачка відділення кардіології Київської міської клінічної лікарні № 7)

Жінка 58 років госпіталізована до кардіологічного відділення 15.11.2021.

Діагноз при госпіталізації: ІХС: ГКС з елевацією сегмента ST, Q-позитивний передньоперетинково-верхівково-боковий інфаркт міокарда (ІМ).

Діагноз заключний: Q-позитивний передньоперетинково-верхівково-боковий ІМ.

Тривалість лікування препаратом Ксаврон®: 10 днів. Реперфузійна терапія не проводилася.

Лабораторні дані: МВ-КФК при госпіталізації (15.11.2021) – 65 од/л. МВ-КФК повторно (29.11.2021) – 30 од/л.

Інструментальні дослідження: зміни на ЕКГ при госпіталізації (15.11.2021) – ритм синусовий, неправильний, елевація сегмента ST на 7 мм у відведеннях V2-V5. Зміни на ЕКГ повторно (30.11.2021) – ритм синусовий, регулярний, частота серцевих скорочень (ЧСС) 78 уд./хв, зберігається негативна елевація сегмента ST у відведеннях V2-V5.

Ультразвукове дослідження (УЗД) серця: при госпіталізації (15.11. 2021) – аорта 3,2 см; аортальний, мітральний і трикуспідальний клапани без структурно-функціональних змін; фракція викиду лівого шлуночка (ФВ ЛШ) 51%;

правий шлуночок 2,0 см; середній тиск у легеневої артерії 20 мм рт. ст. Повторно (30.11.2021) – зниження ФВ ЛШ до 41%, потовщення частин перикарда. Функціональні параметри серця відповідають даним ехокардіографії (ЕхоКГ) від 15.11.2021.

Супутня терапія: тикагрелор, гепарин 5000 ОД, Біблос®, езомепразол, розувастатин.

Результати терапії: у пацієнта відмічено відсутність реперфузійних аритмій, відновлення синусового ритму та відсутність ускладнень у гострому періоді інфаркту міокарда.

Клінічний випадок № 2 (Д.М. Жорніченко, лікар-кардіолог Київської міської клінічної лікарні № 12)

Жінка 58 років госпіталізована до кардіологічного відділення 09.11.2021.

Діагноз при госпіталізації: ІХС: ГКС з елевацією сегмента ST.

Діагноз заключний: ІХС, ГІМ із Q передньоперетинковим зубцем.

Тривалість лікування препаратом Ксаврон®: 10 днів.

Лабораторні дані: МВ-КФК при госпіталізації (9.11.2021) 54,31 од/л. МВ-КФК повторно (20.11.2021) 24,44 од/л.

Інструментальні дослідження: зміни на ЕКГ при госпіталізації (9.11.2021) – ритм неправильний; ЧСС 99 уд./хв, елевація сегмента ST на 10 мм у відведеннях V2-V5, часта суправентрикулярна екстрасистоля. Зміни на ЕКГ повторно (19.11.2021) – ритм синусовий, правильний; синусова брадикардія зберігається; елевація сегмента ST 1-2 мм у відведеннях V2-V6 з негативізацією зубця Т.

УЗД серця: при госпіталізації (9.11.2021) – ФВ ЛШ 39%; гостра аневризма міжшлуночкової перетинки.

Коронарографія: при госпіталізації (9.11.2021) – правий тип коронарного кровообігу. ПКА с/3 (2), стеноз С, стенозування 100%, ТІМІ 0.

Супутня терапія: АСК, клопідогрель, допамін, аміодарон, торасемід, ізосорбиду динітрат.

Результати терапії: відсутність реперфузійних аритмій, відновлено синусовий ритм, відсутні ускладнення в гострому періоді, відмічено позитивну динаміку маркера ураження міокарда (МВ-КФК), зменшення елевації сегмента ST на ЕКГ. Пацієнтка виписана в руховому режимі.

Клінічний випадок № 3 (А.В. Татарчук, кардіолог відділення інтенсивної терапії Черкаської обласної лікарні)

Жінка 70 років госпіталізована до відділення інтенсивної терапії 27.11.2021.

Діагноз при госпіталізації: гострий трансмуральний інфаркт нижньої стінки міокарда.

Діагноз заключний: ІХС: гострий Q ІМ нижньої стінки ЛШ.

Тривалість лікування препаратом Ксаврон®: 5 днів (причина зменшення тривалості курсу – лікування було припинене передчасно у зв'язку з випискою пацієнтки зі стаціонару). Час від появи симптомів до реперфузії – 4,5 год. Метод реперфузії – стентування. Час від введення першої дози Ксаврону до реперфузії – 15 хв.

Лабораторні дані: МВ-КФК при госпіталізації (27.11.2021) 78 ОД/л; МВ-КФК повторно (30.11.2021) 29 ОД/л. Тропонін Т при госпіталізації (27.11.21) 287 нг/л. Тропонін І при госпіталізації (27.11.2021) 10 нг/л.

Зміни на ЕКГ: при госпіталізації (27.11.2021) – ритм синусовий правильний; елевація ST в області задньої стінки ЛШ із реципрокними змінами; maxSTE: 2 мм; ΣmaxST E/D2,5 мм*. При виписці (30.11.21) – ритм синусовий, правильний; зберігається елевація ST із реципрокними змінами; maxSTE0.4 мм; ΣmaxST E/D1 мм.

*** Визначення максимальної елевації сегмента ST (maxSTE):** найбільше за абсолютною величиною зміщення сегмента ST над ізолінією в одному відведенні в зоні, яка відповідала локалізації ІМ.

Сума максимальних елевацій та депресії сегмента ST – ΣmaxST E/D:

- елевацію у випадку передньої локалізації ІМ визначали у відведеннях V1-V6, I, aVL;
- у випадку задньої локалізації ІМ – у відведеннях II, III, aVF, V5, V6;
- депресію у випадку передньої локалізації ІМ визначали у відведеннях II, III, aVF;
- у випадку задньої локалізації ІМ – у відведеннях V1-V6, I, aVL.

Ізолінією вважали сегмент PR.

УЗД серця: при госпіталізації (27.11.2021) – КСР 40 мм; КДР 54 мм; КСО 70 мл; КДО 141,3 мл; МШП 11 мм; ЗС 10 мм; ФВ 50.4%; ЛП 39 мм; КДР (ПШ) 26 мм; аорта 33 мм. Висновок: фіброз, недостатність аортального клапана І ст., недостатність мітрального клапана ІІ ст. Гіпокінез нижньобочкового сегмента лівого шлуночка. Помірне зниження скорочувальної здатності міокарда.

Коронарографія: правий тип коронарного кровообігу; ПКА с/3 (2), стеноз С, стенозування 100%, ТІМІ 0.

Супутня терапія: тикагрелор, аторвастатин, гепарин, карведілол, периндоприл, ізосорбиду динітрат, ацетилсаліцилова кислота, метоклопрамід, корвітин, тіазотна кислота.

Результати терапії: ПКА с/3 ТІМІ 3; позитивна динаміка ЕКГ; значне покращення загального стану пацієнтки, приступи ангінозних болей не реєструвалися. Загальні враження від лікування Ксавроном – відсутність реперфузійних аритмій, незважаючи на обтяжений анамнез і підвищений ризик їх виникнення. Суб'єктивно кращий психоемоційний стан пацієнтки. Побічних явищ не спостерігалось.

Клінічний випадок № 4 (О.Я. Сорока, завідувачка кардіологічного відділення № 1 КНП ЛОР «Львівський обласний клінічний лікувально-діагностичний кардіологічний центр»)

Жінка 65 років госпіталізована 10.01.2022.

Діагноз при госпіталізації: ІХС: прогресуюча стенокардія.

Діагноз заключний: ІХС: гострий інфаркт міокарда.

Тривалість лікування препаратом Ксаврон®: 8 днів (причина зменшення тривалості курсу – в пацієнтки було діагностовано COVID-19, тому для продовження лікування її було переведено до іншого медичного закладу). Час від появи симптомів до реперфузії – 10 год. Метод реперфузії – коронарна ангіографія. Час від введення першої дози Ксаврону до реперфузії – 1 год.

Лабораторні дані: тропонін Т при госпіталізації 10.01.2022 (+); повторно 11.01.2022 (+).

Інструментальні дослідження: зміни на ЕКГ при госпіталізації (10.01.2022) – підйом сегмента ST на 4 мм; через 90 хв після реперфузії – зниження сегмента ST на 2 мм; 11.01.2022 – подальше зниження сегмента ST; 18.01.2022 – сегмент ST на ізолінії.

УЗД серця: при госпіталізації (10.01.2022) – недостатність мітрального клапана ІІ ст.

Супутня терапія: молсидомін, небіволлол, розувастатин, клопідогрель.

Результати терапії: позитивна динаміка ЕКГ, відсутність скарг пацієнтки на біль у грудній клітці.

Клінічний випадок № 5 (О.Я. Сорока, завідувачка кардіологічного відділення № 1 КНП ЛОР «Львівський обласний клінічний лікувально-діагностичний кардіологічний центр»)

Жінка 75 років госпіталізована 24.01.2022.

Діагноз при госпіталізації: ІХС: гострий інфаркт міокарда.

Діагноз заключний: ІХС: гострий інфаркт міокарда.

Тривалість лікування препаратом Ксаврон®: 10 днів. Час від появи симптомів до реперфузії – 6 год. Метод реперфузії – коронарна ангіографія. Час від введення першої дози Ксаврону до реперфузії – 2 год.

Лабораторні дані: тропонін Т при госпіталізації 24.01.22 (+); повторно, якісний тест 24.01.2022 (+).

Інструментальні дослідження: зміни на ЕКГ при госпіталізації (24.01.2022) – підйом сегмента ST на 4 мм у відведеннях II, III, aVF, V4-V6. Через 90 хв після реперфузії – зниження сегмента ST у відведеннях II, III, aVF, V4-V6 на 1-2 мм. Повторно (31.01.2022) – ST на ізолінії. Повторно (7.07.2022) – ST на ізолінії.

Супутня терапія: ізосорбиду динітрат, клопідогрель, ацетилсаліцилова кислота, небіволлол, периндоприл.

Результати терапії: покращення стану пацієнтки, позитивна динаміка показників ЕКГ, відсутність реперфузійних аритмій та ускладнень в гострому періоді інфаркту міокарда.

Отже, ішемічний каскад фактично є відображенням патогенезу ГКС. Застосування блокатора ішемічного каскаду Ксаврон® – це напрям покращення результатів лікування ГКС, зокрема зменшення РУМ. При додаванні препарату Ксаврон® до стандартної терапії ГКС відзначалося покращення клініко-лабораторних показників, а саме загального стану пацієнта, зменшення порушень ритму серця, зменшення елевації сегмента ST на ЕКГ, зниження рівнів маркерів ураження міокарда (МВ-КФК, тропонін).

КСАВРОН

едаравон 30 мг



Блокатор ішемічного каскаду для патогенетичної терапії гострого коронарного синдрому

Результати застосування Ксаврон:

- ↑ фракції викиду лівого шлуночка¹
- ↓ кількості реперфузійних аритмій¹
- ↓ рівня МВ-КФК¹
- ↓ реперфузійне ураження міокарда¹
- ↓ ризику регоспіталізації та повторного інфаркту міокарда протягом 12 місяців²



СКОРОЧЕНА ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу Ксаврон

Склад: 1 мл розчину містить 1,5 мг едаравону. **Фармакологічні властивості.** На гострій стадії ішемічного інфаркту мозку препарат демонструє захисну дію, пригнічуючи виникнення та розвиток ішемічних цереброваскулярних розладів, таких як набряк головного мозку, неврологічні симптоми, повільна загибель нейронів. **Протипоказання.** Тяжка форма ниркової недостатності. Гіперчутливість до складових препарату. **Спосіб застосування та дози.** Перед введенням вміст ампули слід розчинити у 100 мл натрію хлориду 0,9 %. У пацієнтів з гострим ішемічним інсультом тривалість терапії може бути скорочена, залежно від клінічного стану пацієнта. **Умови зберігання.** Зберігати при температурі не вище 25 °С в оригінальній упаковці. Зберігати в недоступному для дітей місці. **Упаковка.** По 20 мл в ампулах скляних; по 2 ампули у контурній чарунковій упаковці, по 1 чарунковій упаковці у паці з картону; по 5 ампул у контурній чарунковій упаковці, по 2 чарункові упаковки у паці з картону. **Категорія відпуску.** За рецептом. РП МОЗ України: UA/16780/01/01 по 21.06.2023.



Література: ¹Tsujita K, Shimomura H, Kaikita K, Kawano H, Hokamaki J, Nagayoshi Y, Yamashita T, Fukuda M, Nakamura Y, Sakamoto T, Yoshimura M, Ogawa H. Long-term efficacy of edaravone in patients with acute myocardial infarction. Circ J. 2006 Jul;70(7):832-7. doi: 10.1253/circj.70.832.
²Zheng C, Liu S, Geng P, Zhang H, Zhang H, Tang A, Xie X. Efficacy of edaravone on coronary artery bypass patients with myocardial damage after ischemia and reperfusion: a meta analysis. Int J Clin Exp Med. 2015 Feb 15; 8(2):2205-11*



Можливі шляхи ефективної енергетичної підтримки міокарда

Ішемічна хвороба серця (ІХС) є провідною причиною інвалідизації та смертності від серцево-судинних захворювань (ССЗ). У розвинених країнах Європи на 1 млн населення припадає 30-40 тис. хворих, які страждають на ІХС [1]. До того ж немає пояснень для показників смертності українських чоловіків і жінок, які в 14 і 23 рази більше, ніж у Франції [2]. Крім базисної терапії пацієнтів з ІХС, потенційним напрямом лікування є застосування підходів, які здатні покращити енергозабезпечення кардіоміоцитів, мікроциркуляцію та функцію ендотелію судин [3].

ІХС: «мотор» без палива

Серце – це орган, який працює протягом усього нашого життя та потребує для своєї роботи адекватного енергетичного забезпечення. У випадку ІХС розвивається ішемія міокарда, яка призводить до зміни метаболізму кардіоміоцитів, виснаження запасів АТФ та порушення регіонарної скоротливості. Для глибшого розуміння цих процесів варто детальніше зупинитися на особливостях енергетичного забезпечення міокарда.

Як відомо, основним джерелом енергії для кардіоміоцитів є β -окислення жирних кислот [29]. У нормі близько 50-70% енергетичних потреб міокарда забезпечує β -окислення жирних кислот [19], іще 30-40% – окислення глюкози й лактату [30]. Під час окислення жирних кислот виробляється більше енергії, ніж у разі окислення глюкози. Зокрема, внаслідок окислення однієї молекули жирної кислоти утворюється 105 молекул АТФ, що потребує 46 атомів кисню. Для окислення однієї молекули глюкози потрібно 12 атомів кисню, внаслідок цього синтезується 31 молекула АТФ [31]. Отже, β -окислення жирних кислот має меншу «механічну ефективність», аніж окислення глюкози, з погляду потреби в кисні.

При ІХС знижується перфузія тканин, через що зменшується доставлення кисню. З метою компенсації міокард переключається з аеробного на анаеробний шлях отримання енергії та з β -окислення жирних кислот на гліколіз. Останній забезпечує утворення більшої кількості молекул АТФ (на 11-13%) у перерахунку на одиницю кисню, котра затрачена на синтез молекули АТФ [32].

З таких умов доцільним є призначення лікарських засобів, здатних покращити енергозабезпечення міокарда, а також сприяти зменшенню токсичної дії високих рівнів вільних жирних кислот. У клінічній практиці із цієї метою широко застосовують препарати мельдонію та левокарнітину, які хоча і є антагоністами, але здатні бодай частково впоратися із зазначеними завданнями. Розглянемо детальніше механізм дії та доказову базу ефективності цих засобів.

Мельдоній у лікуванні ІХС

Мельдоній – це протиішемічний препарат [4], розроблений Латвійським інститутом органічного синтезу в 1970-х роках як засіб, що стимулює ріст тварин [5]. Механізм дії мельдонію полягає в інгібуванні ферменту γ -бутиробетайнідгідроксилази [6]. Унаслідок цього гальмується синтез левокарнітину й реалізуються такі ефекти препарату [7]:

- ✓ переключення клітинного метаболізму з β -окислення жирних кислот, яке потребує великої кількості кисню, на гліколіз, який має більшу ефективність щодо синтезу аденозинтрифосфату (АТФ);
- ✓ протекції мітохондрій проти перевантаження вільними жирними кислотами завдяки зниженню кількості довголанцюгових ацилкарнітинів, активації мітохондріальних вільних жирних кислот, а також перенаправленню метаболізму жирних кислот із мітохондрій до пероксисом.

Мельдоній було схвалено для клінічного застосування в пацієнтів зі стабільною стенокардією в Латвії, Литві, Україні, Грузії та Росії. У клінічних дослідженнях, у яких вивчали вплив мельдонію на ішемію міокарда, було показано, що він покращує систолічну функцію лівого та правого шлуночків, пригнічує гіпертрофію й дилатацію міокарда, знижує тиск у легеневій артерії, посилює периферичний кровообіг через зниження периферичного артеріального опору, покращує толерантність до стресу (час фізичного навантаження) та в підсумку поліпшує якість життя пацієнтів [8-16]. Хоча в деяких клінічних випробуваннях (переважно російськомовних) повідомляли про позитивний ефект у пацієнтів із ССЗ, рівень доказів терапевтичної ефективності мельдонію при цих захворюваннях є помірним. До того ж у країнах, де мельдоній дозволено використовувати в клінічній практиці, його рекомендовано також як імуномодулятор та імуноад'ювант (наприклад, при астмі) [4]. Проте нечисленні клінічні

випробування проводилися понад 20 років тому, а більшість публікацій недоступні англійською мовою. Підсумовуючи всі клінічні випробування мельдонію, можна дійти висновку, що переконливих доказів його використання як ліків першої лінії немає [7].

У січні 2016 року мельдоній було визначено як допінг і заборонено до застосування в спорті Всесвітнім антидопінговим агентством (WADA). Немає жодного надійного дослідження, в якому вивчали б ефективність мельдонію щодо ефективності виконання фізичних вправ як у здорових добровольців, так і в тренуваних атлетів [7]. На порталі ClinicalTrials.gov зареєстровано лише одне завершене дослідження мельдонію (про гострому ішемічному інсульті, Китай), але його результати досі не опубліковані (Identifier: NCT01831011).

Левокарнітин як компонент терапії ІХС

Карнітин (β -гідрокси- γ -триметиламонію бутират) є гідрофільним четвертинним аміном, який відіграє важливу роль в енергетичному обміні. Основною функцією карнітину є перенесення довголанцюгових жирних кислот до мітохондрій для подальшого β -окислення [17]. Карнітин переважно потрапляє в організм з їжею (близько 75%) [18, 19], а також синтезується в організмі з незамінних амінокислот лізину й метіоніну [20]. Тільки лівообертальний ізомер карнітину є біологічно активним [21]. Карнітин має велике значення в енергетичному балансі клітинних мембран і енергетичному метаболізмі тканин, які отримують більшу частину енергії від окислення жирних кислот, як-от серцевий і скелетні м'язи [22, 23]. Хоча головна роль карнітину – це транспорт жирних кислот до мітохондрій [24, 25], він також посилює метаболізм вуглеводів [26] завдяки посиленню окислення пірувату в циклі Кребса [27]. Із віком рівень карнітину знижується [28].

У міокарді основним джерелом енергії є β -окислення жирних кислот [29]. У нормі близько 50-70% енергетичних потреб міокарда забезпечує β -окислення жирних кислот [19], іще 30-40% – окислення глюкози й лактату [30]. Під час окислення жирних кислот виробляється більше енергії, ніж у разі окислення глюкози. Зокрема, внаслідок окислення однієї молекули жирної кислоти утворюється 105 молекул АТФ, що потребує 46 атомів кисню. Для окислення однієї молекули глюкози потрібно 12 атомів кисню, внаслідок цього синтезується 31 молекула АТФ [31]. Отже, β -окислення жирних кислот має меншу «механічну ефективність», аніж окислення глюкози, з погляду потреби в кисню.

При ІХС і серцевій недостатності (СН) знижується перфузія тканин, через що зменшується доставлення кисню. З метою компенсації міокард переключається з аеробного на анаеробний шлях отримання енергії та з β -окислення жирних кислот на гліколіз. Останній забезпечує утворення більшої кількості молекул АТФ (на 11-13%) у перерахунку на одиницю кисню, що затрачена на синтез молекули АТФ [32].

Левокарнітин продемонстрував позитивні ефекти при ССЗ, зокрема при ІХС, хронічній СН і захворюваннях периферичних судин [24, 33, 34]. За ішемії левокарнітин зменшує ушкодження міокарда переважно завдяки покращенню метаболізму вуглеводів і зменшенню токсичної дії високих рівнів вільних жирних кислот [33]. Хуе та співавт. припускають, що сприятливий вплив левокарнітину при ССЗ пов'язаний із відновленням нормального окисного метаболізму й енергетичних резервів міокарда [35, 36].

Згідно з теорією енергетичного голодування (одна з теорій розвитку СН), недостатній синтез АТФ лежить в основі порушення скоротливої функції міокарда, що виникає при СН [37]. Тому логічним є припущення, що левокарнітин покращує енергетичний метаболізм у кардіоміоцитах, а отже, може далі сприяти поліпшенню механічної ефективності та клінічних симптомів і функції серця. До того ж кардіопротекторний ефект левокарнітину реалізується також через інші механізми. До них можна віднести вплив на окисативний стрес, оксид азоту, артеріальну гіпертензію, серцеве

запалення й фіброз, а також покращення функції судинного ендотелію [38].

На відміну від мельдонію, левокарнітин має значну доказову базу, яка підкріплюється численними англійськими публікаціями, в тому числі декількома метааналізами. Наприклад, DiNicolantonio та співавт. (2013) виконали метааналіз, у якому було продемонстровано, що порівняно з плацебо застосування левокарнітину при гострому інфаркті міокарда асоціювалося зі зниженням смертності від усіх причин на 27%, зменшенням кількості шлуночкових аритмій на 65%, а кількості ангінозних нападів – на 40% [39].

У дослідженні 2016 року W. Wu продемонстрував, що застосування левокарнітину може значно поліпшити рівні загального холестерину (ХС), глюкози крові, функції серця, а також клінічні симптоми у хворих на СН із супутнім цукровим діабетом [40].

У метааналізі 2017 року автори дійшли висновку, що застосування левокарнітину при хронічній СН здатне покращити клінічні симптоми й функцію серця. Також було відзначено зниження рівнів мозкового натрійуретичного пептиду (на 124,60 пг/мл) і N-кінцевого мозкового натрійуретичного пропептиду (на 510,36 пг/мл). Зазначено, що лікування левокарнітином є безпечним та ефективним у пацієнтів із хронічною СН [38].

Метааналіз 55 рандомізованих контрольованих досліджень (Askarpour M. et al., 2019) включив 3058 учасників. Було зроблено висновок про позитивний вплив левокарнітину на показники ліпідного профілю. Застосування левокарнітину достовірно ($p < 0,001$) сприяло зниженню рівнів загального ХС на 8,53 мг/дл, ХС ліпопротеїнів низької щільності – на 5,48 мг/дл і тригліцеридів – на 9,44 мг/дл. Також було відзначено достовірне підвищення рівня холестерину ліпопротеїнів високої щільності на 1,64 мг/дл [41].

Два метааналізи (1161 і 1025 учасників) продемонстрували позитивний вплив левокарнітину на функцію печінки. Було відзначено достовірне зниження рівнів аланінаміно-трансферази, аспартатаміно-трансферази, γ -глутамілтрансферази. Цей ефект більшою мірою був виражений під час застосування левокарнітину в дозі 2000 мг на добу та більше. Можливими механізмами реалізації гепатопротекторного ефекту левокарнітину автори називають зниження накопичення ліпотоксичних метаболітів вільних жирних кислот (які можуть спричинити мітохондріальну дисфункцію й інсуліно-резистентність), а також протизапальні ефекти левокарнітину [42, 43].

Замість висновків

ІХС була визначена як «мотор без палива» [44]. Л.Н. Оріє зауважив: «Серце – це більше, ніж насос. Це також орган, який потребує енергії від метаболізму. Метаболічне захворювання, ішемію в ідеалі слід лікувати метаболічною терапією» [45]. Можливий компонент такої терапії ІХС – це левокарнітин, який здатний покращити енергозабезпечення міокарда. Крім цього, левокарнітин, імовірно, чинить низку додаткових позитивних ефектів, як-от здатність гальмувати прогресування атеросклерозу (через поліпшення показників ліпідного профілю та пригнічення системного запалення), гепатопротекторний ефект. Варто зазначити, що одночасне призначення препаратів левокарнітину й мельдонію недоцільне з огляду на те, що вони мають прямо протилежні механізми дії.

Ще одна проблема, яка існує при ІХС, – це порушення вироблення або активності оксиду азоту, що призводить до ендотеліальної дисфункції; про це свідчить порушення ендотеліальної вазодилатації [46]. Встановлено, що ендотеліальна дисфункція є відповіддю на серцево-судинні чинники ризику й передувє розвитку атеросклерозу [47]. Відомо, що інша амінокислота, L-аргінін (незамінний донатор оксиду азоту), здатна покращувати функцію ендотелію шляхом нормалізації синтезу оксиду азоту. Отже, при хронічній ІХС доцільним є використання інфузійної форми фіксованої комбінації левокарнітину та L-аргініну.

Список літератури знаходиться в редакції.

КНИЖКОВА ПОЛИЦЯ

Монографія «Цукровий діабет
і серцево-судинні захворювання»:
у фокусі міждисциплінарні аспекти

Попри тяжкі часи медична галузь в Україні невпинно розвивається: тривають пошуки нових підходів щодо профілактики та лікування патології, накопичуються практичні дані, публікуються наукові праці. Так, у липні побачила світ монографія «Цукровий діабет і серцево-судинні захворювання» професорів кафедри ендокринології Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького, докторів медичних наук В.О. Сергієнко та О.О. Сергієнка.

Монографію рекомендовано до друку Б.М. Маньковським, членом-кореспондентом НАМН України, доктором медичних наук,

професором, завідувачем кафедри діабетології Національного університету охорони здоров'я України ім. П.Л. Шупика, членом редакційної колегії «Медичної газети «Здоров'я України». Рецензентом виступив В.І. Паньків, доктор медичних наук, професор, завідувач відділу профілактики ендокринних захворювань Українського науково-практичного центру ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України.

Цитування: Сергієнко В.О., Сергієнко О.О. Цукровий діабет і серцево-судинні захворювання. Львів: Кварт, 2022. 352 с. ISBN978-617-7196-32-6.

НОВИНИ МОЗ

МОЗ запустило Портал вакансій
медичних працівників

Міністерство охорони здоров'я України запустило Портал вакансій медичних працівників. Ресурс покликаний допомогти кожному медику, який потребує роботи, знайти вакансію, котра йому підходить. Ознайомитися з порталом можна за посиланням <https://work.moz.gov.ua>.

«З початку повномасштабної війни з росією тисячі медичних працівників в Україні були змушені змінити місце проживання та, відповідно, роботу. Для того щоб полегшити для медиків пошук вакансій, ми вирішили зібрати їх усі в одному місці – на Порталі вакансій. Тепер медпрацівникам не доведеться шукати інформацію на різних вебсайтах, адже на портал можуть подавати свої вакансії заклади охорони здоров'я будь-якої форми власності», – пояснює Марія Карчевич, заступник міністра охорони здоров'я з питань цифрового розвитку.

Портал вакансій медичних працівників є простим та зручним у користуванні. На ньому пошукачі можуть ознайомитися з усіма можливими опціями працевлаштування, додатковими перевагами та можливостями, щоб знайти роботу за своїм запитом. Зокрема, медики можуть фільтрувати вакансії за географією та шукати в тих регіонах, які їм найбільше підходять. Також можна обирати форму власності закладів, серед яких ведеться пошук.

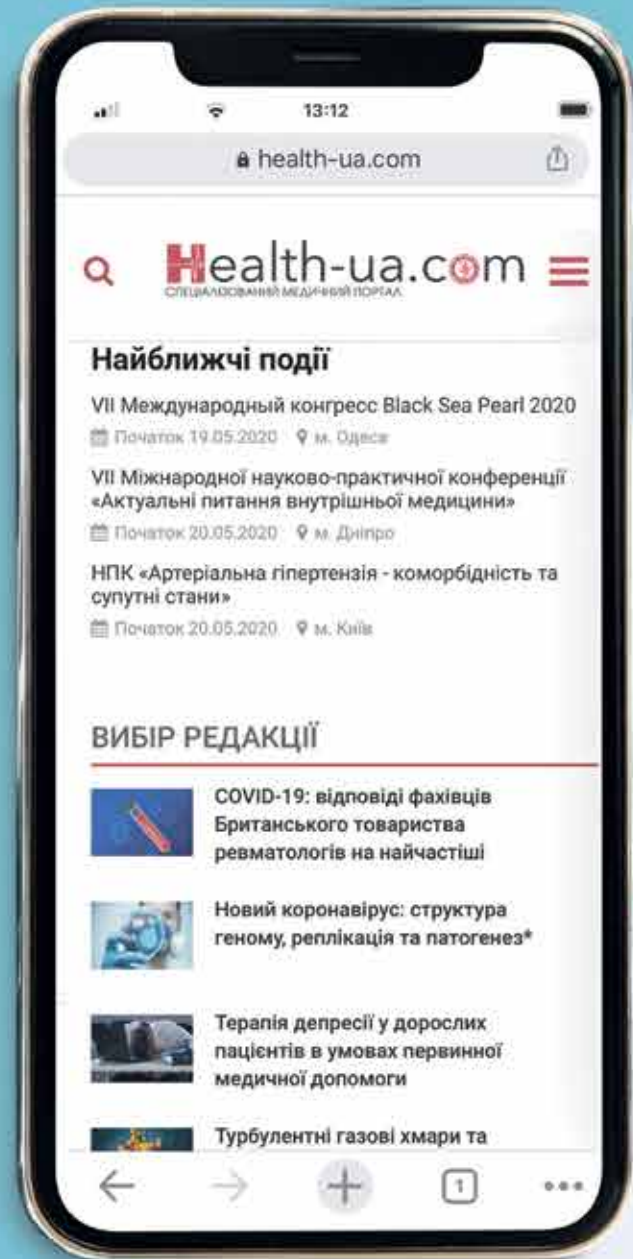
У вакансії описані посадові обов'язки, кваліфікаційні вимоги, умови оплати праці та інші додаткові переваги (безкоштовне житло, проїзд, соціальний пакет тощо), які часто можуть додавати привабливості вакансії, тому роботодавцям важливо заповнювати всі поля.

«Ми впевнені, що портал буде корисним для медиків, які шукають роботу, тим більше для тих, хто був змушений покинути домівку через війну. Тому закликаємо медзаклади і медиків долучатися до порталу, а ми, своєю чергою, вдосконалюватимемо його», – підсумовує Марія Карчевич.

Важливо, що функціональність порталу буде розвиватися та доповнюватися. Зокрема, найближчим часом буде додана можливість створення кабінетів користувачів.

За матеріалами пресслужби МОЗ України: <https://moz.gov.ua>

Health-ua.com
СПЕЦІАЛІЗОВАНИЙ МЕДИЧНИЙ ПОРТАЛ



Електронні версії усіх
друкованих видань
Видавничого дому «Здоров'я України»
на одному сайті!



Л.В. Распутіна, д.м.н., професор, кафедра пропедевтики внутрішньої медицини
Вінницького національного медичного університетуEVA-синдром — раннє старіння
судин при артеріальній гіпертензії

Л.В. Распутіна

Сьогодні в рамках оцінки чинників ризику серцево-судинних (СС) захворювань дедалі більший інтерес наукового світу прикутий до ендотелію та його функції. Ендотелій уражається насамперед унаслідок артеріальної гіпертензії (АГ), це проявляється розвитком його дисфункції та морфологічною перебудовою артеріальної стінки. Добре відомо, що з віком підвищується судинна жорсткість, що пов'язують зі зниженням в артеріальній стінці вмісту еластину та підвищенням кількості колагену [2-4]. У разі АГ перебіг цих процесів значно прискорюється – судинний вік починає випереджати хронологічний (паспортний). Тому дедалі більше науковців для опису функціонального та морфологічного стану серцево-судинної системи використовують термін «синдром раннього старіння судин», або EVA-синдром (early vascular aging), як модель старіння судин, яка більш точно відображає структурні та функціональні зміни, що відбуваються в організмі в міру його старіння [1].

Артеріальна гіпертензія як головний чинник
раннього старіння судин

Синдром раннього старіння судин (early vascular aging, EVA-синдром) – концепція, котра характеризується передчасними змінами в структурі та функції артерії (поява її жорсткості), що імітують наслідки фізіологічного старіння. Уперше цей термін з'явився в науковій літературі у 2008 році, прийшовши на зміну розкритикованій концепції метаболічного синдрому (МС). Формування EVA-синдрому пов'язують із комплексним впливом СС-чинників, чинників навколишнього середовища, генетичної схильності тощо (рис. 1) [9]. Проте важливо розуміти, що EVA-синдром – лише один бік медалі, оскільки на сьогодні відомо: деякі особи можуть мати нормальний тип старіння судин (normal vascular aging), коли показники артеріальної жорсткості відповідають паспортному віку людини, чи аномальну низьку артеріальну жорсткість для їхнього віку та статі – супернормальне судинне старіння (supernova), коли жорсткість артерій відповідає показникам молодшого хронологічного віку (рис. 2) [10, 11].

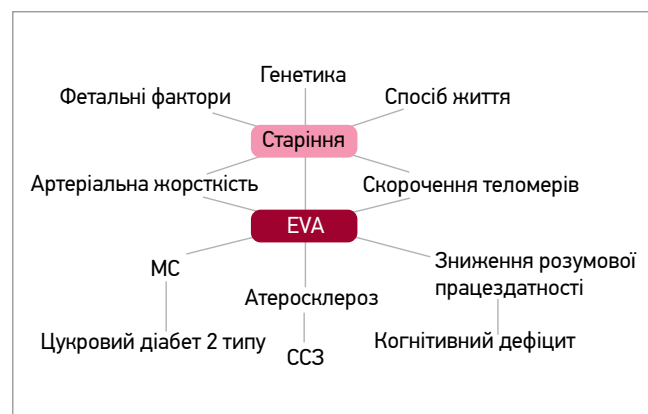


Рис. 1. Чинники раннього судинного старіння [13]

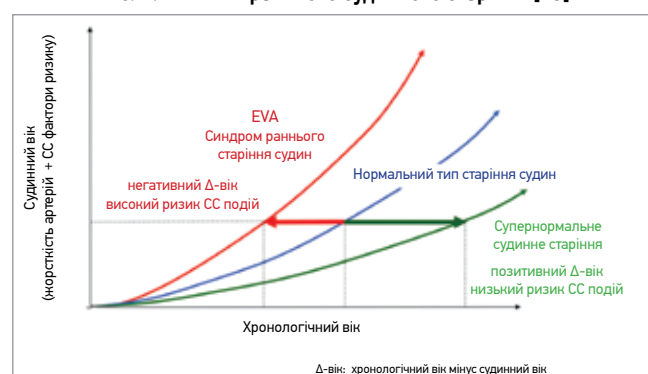


Рис. 2. Судинний вік і профіль серцево-судинного ризику (адаптовано з Bruno et al., 2020)

Нині вік вважається одним із ключових чинників ризику СС-захворювань, оскільки специфічні патофізіологічні механізми, які лежать в основі цих хвороб, нашаровуються на змінений процесом старіння серцевий і судинний субстрат. Таким чином, EVA-синдром розглядають як ключову проблему у формуванні несприятливого прогностичного профілю в осіб із СС-захворюваннями. При цьому старіння судин, що супроводжується підвищенням їхньої жорсткості та погіршенням еластичних властивостей, вважають фізіологічним лише тоді, коли такі зміни відповідають віку людини.

Найбільш вагомою причиною розвитку EVA-синдрому вважають АГ. Слід зазначити, що АГ небезпечна не стільки

самим зростанням значень артеріального тиску, скільки супутнім ураженням органів-мішеней, у першу чергу ендотелію та судинної стінки, а в подальшому – нирок, сітківки, серця, головного мозку тощо. Саме з ендотеліальною дисфункцією (ЕД) пов'язують розвиток прискореного ремоделювання судин, що призводить до патологічної перебудови артеріального судинного русла з подальшим підвищенням ризику несприятливих СС-подій. Насамперед спостерігається підвищення артеріальної жорсткості, пульсового тиску та швидкості поширення пульсової хвилі, що є наслідком морфологічних змін в артеріальній стінці. Також важливе значення в патогенезі ушкодження судинної стінки мають процеси глікування білків судинної стінки кінцевими продуктами гліколізу, порушення нейронного контролю діяльності судинної стінки, зниження продукції оксиду азоту (NO) та розвиток оксидативного стресу, локальне й периваскулярне запалення. Відтак, судинний вік являє собою маркер кумулятивної дії чинників ризику та загального інтегрального показника розвитку багатьох хронічних захворювань, у т. ч. СС-захворювань.

Ендотеліальна дисфункція
як ключова причина судинного старіння

Загальновідомо, що стан артерій безпосередньо залежить від стану ендотелію. Анатомічно ендотелій являє собою моношар плоских клітин мезенхімального походження, що укриває внутрішню поверхню кровоносних, лімфатичних судин і порожнин серця. Однак ендотелій – не лише фільтр і бар'єр. Згідно із сучасними уявленнями, сукупність усіх клітин ендотелію утворює гігантський паракринний орган масою 1,5-1,8 кг і загальною площею $\approx 600 \text{ м}^2$, представлений у всіх структурах організму людини; він виконує низку важливих функцій, включно з регуляцією тонусу та проникності судин, їхнього росту й регенерації, гемостазу, імунних реакцій тощо (рис. 3).



Рис. 3. Функції ендотелію

Зазначені функції реалізуються шляхом продукції різних паракринних факторів, у т. ч.:

✓ таких, що регулюють тонус судин: ендотеліальний фактор релаксації (EDRF), ендотеліальний фактор контракції (EDCF), ендотеліальний гіперполяризовувальний фактор (EDHF);

✓ медіаторів запалення: молекула міжклітинної адгезії 1 типу (ICAM-1), молекула адгезії судинних клітин 1 типу (VCAM-1), ядерний фактор каппа В (NF- κ B);

✓ факторів росту: фактор росту ендотелію судин (VEGF) і трансформувальний фактор росту- β (TGF- β).

Важливо підкреслити, що ключову роль у підтримці здоров'я ендотелію має NO, який продукується ендотеліальними клітинами за допомогою синтази NO (NOS). NO відіграє важливу роль у реалізації багатьох ендотеліальних функцій, забезпечуючи підтримку еластичності артерій, стимулюючи вазоконстрикцію та вазодилатацію, перешкоджаючи адгезії тромбоцитів і лейкоцитів. Водночас NO стримує проліферацію

гладком'язових клітин і в такий спосіб запобігає потовщенню стінки артерії. Отже, без достатньої кількості NO ендотелій не може нормально функціонувати [14].

Найрозповсюдженішою причиною недостатності NO є ЕД, зумовлена несприятливими факторами (наприклад, вік, куріння, дисліпідемія тощо) і надмірним підвищенням гідростатичного тиску в судині (тобто АГ). Слід зазначити, що ЕД являє собою системний патологічний стан, зумовлений зниженням активності NOS і біодоступності NO, що проявляється дисбалансом секретованих ендотелієм паракринних факторів. ЕД характеризується зниженням ендотеліальної вазодилатації, зменшенням фібринолітичної активності, надвиробленням факторів росту, підвищеною експресією молекул адгезії та прозапальних медіаторів, надмірною генерацією реактивних форм кисню (ROS) із розвитком окисного стресу, а також підвищенням проникності судинної стінки [15]. Саме дисбаланс між утворенням NO та ROS є ключовим чинником розвитку ЕД. В умовах зниженого синтезу NO спостерігається послаблення захисних механізмів, що сприяє активації процесів атерогенезу. Результати численних досліджень довели, що ЕД має ключову роль у розвитку АГ, ішемічної хвороби серця, атеросклерозу, хронічної серцевої недостатності тощо. Відповідно, найдоцільнішими є рання діагностика та лікування ЕД.

Роль L-аргініну в біосинтезі NO

Аргінін – амінокислота, яка належить до класу умовно незамінних; вона є активним клітинним регулятором, що виявляє протекторні властивості. Існують два ізомери аргініну: ліво- та правообертальний. Білки ссавців містять саме лівообертальний ізомер (L-аргінін), тоді як правообертальний (D-аргінін) не засвоюється й не надає жодних клінічних ефектів [16]. L-аргінін чинить антигіпоксичну, мембраностабілізуючу, цитопротекторну, антиоксидантну, протирадикальну, дезінтоксикаційну дію, виступає в ролі активного регулятора проміжного обміну та процесів енергозабезпечення, бере участь у підтриманні гормонального балансу в організмі. І все ж таки ключовою роллю L-аргініну в організмі людини є участь у синтезі NO (слугує попередником NO) [17].

У фізіологічних умовах синтез NO з L-аргініном відбувається за допомогою NOS, яка каталізує синтез NO в ендотеліоцитах; іншим продуктом реакції є L-цитрулін. Сьогодні відомі три ізоформи NOS, названі за типом клітин, де вони були вперше виділені: нейрональна (nNOS, або NOS I), макрофагальна (iNOS, або NOS II) й ендотеліальна (eNOS, або NOS III). Саме eNOS належить провідна роль у забезпеченні постійного рівня NO, а отже, й нормального функціонування ендотелію. Патологічні зміни ендотелію, в т. ч. з ЕД, є незалежним предиктором несприятливого прогнозу пацієнтів із СС-захворюваннями, що робить їх мішенню для терапевтичних втручань. Декілька клінічних досліджень продемонстрували позитивний ефект добавок L-аргініну при цукровому діабеті, інсулінорезистентності й АГ [18-21]. Результати метааналізу Y. Bai та співавт. (2009), під час якого оцінювали вплив L-аргініну на функцію ендотелію судин за гіперхолестеринемії, стабільної стенокардії, захворювань периферичних артерій, хронічної серцевої недостатності, продемонстрували, що застосування L-аргініну навіть нетривалими курсами суттєво збільшує ендотеліальну вазодилатацію плечової артерії порівняно з плацебо, що є показником поліпшення функції ендотелію [22].

Важливо розуміти, що L-аргінін – це саме напівнезамінна амінокислота, тобто біохімічні шляхи для її біосинтезу існують, але в певні періоди життя (інтенсивного росту та розвитку), а також під час деяких захворювань вони не можуть забезпечувати достатньої кількості цієї сполуки, через що вона має потрапляти до організму з їжею або у вигляді фармацевтичних препаратів. Окрім того, сучасні дані свідчать, що тваринні та рослинні джерела L-аргініну можуть зумовлювати різні фізіологічні ефекти в організмі, а застосування L-аргініну рослинного походження надає кращий ефект порівняно з L-аргініном тваринного походження [23]. У дослідженні Z. Bahadoran і співавт. (2016) автори оцінювали асоціації між регулярним уживанням L-аргініну з їжею й захворюваністю на ішемічну хворобу серця та змінами артеріального тиску. До випробування загалом було залучено 2284 дорослі особи; спостереження

тривало в середньому 4,7 року. Визначено, що вживання L-аргініну рослинного походження може надавати захисну дію, тоді як L-аргінін тваринного походження може бути чинником ризику розвитку АГ та інших СС-захворювань [24, 25]. Окрім того, під час проведення дослідження водночас оцінювали взаємозв'язок між уживанням L-аргініну з їжею та ризиком хронічної хвороби нирок у 1780 дорослих. Отримані дані свідчать про несприятливий вплив споживання L-аргініну тваринного походження, що може бути чинником ризику захворювання нирок [24]. Результати іншого дослідження Р. Mirmiran і співавт. (2017), під час якого оцінювали асоціацію між уживанням L-аргініну та розвитком МС, продемонстрували, що регулярне вживання L-аргініну тваринного походження впродовж 6 років супроводжувалося підвищенням ризиком розвитку МС (відношення шансів (ВШ) 1,49; 95% довірчий інтервал (ДІ) 1,02-2,18), тоді як уживання L-аргініну рослинного походження асоціювалося зі значним зниженням ризику розвитку МС (ВШ 0,58; 95% ДІ 0,32-0,99). Результати цього дослідження свідчать про потенційно захисний ефект споживання L-аргініну рослинного походження проти розвитку МС і його фенотипів [26].

Відповідно, регуляція біодоступності NO після застосування препаратів L-аргініну має вирішальне значення для розроблення нових стратегій лікування СС-захворювань. L-аргінін – діюча речовина препарату **Тівортін®** (ТОВ «Юрія-Фарм»); має високий функціональний пріоритет у продукції NO, а отже, й у фізіології СС-системи. Сировина для препарату виготовляється на японському заводі та має рослинне походження. Тівортін® представлений у формі розчинів для інфузій (4,2% розчин L-аргініну гідрохлориду) та пиття (розчин L-аргініну аспартату).

Таким чином, за рахунок нормалізації синтезу NO Тівортін® дає можливість впливати на ЕД, сприяючи сповільненню судинного старіння (тобто переміщенню кривої старіння судин праворуч, у бік нормального старіння судин завдяки відновленню ендотеліальної функції та структури ендотелію). Також це дозволяє комплексно охопити протекцією органи-мішені, які уражаються при АГ.

Рекомендована схема застосування Тівортіну для протидії EVA-синдрому на фоні АГ:
1-й етап: Тівортін® 4,2 г / 100 мл внутрішньовенно крапельно 2 р/добу 10 днів;
2-й етап: Тівортін® аспартат per os по 2 мірні ложки 2 р/добу до 2 міс.

ЛІТЕРАТУРА

1. Belsky D.W., Caspi A., Houts R., et al. Quantification of biological aging in young adults. Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2015; 112: E4104-10. doi: 10.1073/pnas.1506264112.

2. Nilsson P.M., Boutouyrie P., Cunha P., et al. Early vascular ageing in translation: from laboratory investigations to clinical applications in cardiovascular prevention. J. Hypertens. 2013; 31 (8): 1517-26. doi: 10.1097/HJH.0b013e328361e4bd.

3. Laurent S., Cockcroft J., Van Bortel L., et al. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. Eur. Heart J. 2019 Nov; 27 (21): 2588-605. doi: 10.1093/eurheartj/ehl254.

4. Boutouyrie P., Bruno R.M. The clinical significance and application of vascular stiffness measurements. Am. J. Hypertens. 2019 Jan 1; 32 (1): 4-11. doi: 10.1093/ajh/hpy145.

5. Groenewegen K.A., den Ruijter H.M., Pasterkamp G., et al. Vascular age to determine cardiovascular disease risk: a systematic review of its concepts, definitions, and clinical applications. Eur. J. Prev. Cardiol. 2016; 23 (3): 264-74. doi: 10.1177/2047487314566999.

6. Nilsson P.M., Boutouyrie P., Laurent S. Vascular aging: a tale of EVA and ADAM in cardiovascular risk assessment and prevention. Hypertension. 2009; 54: 3-10. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.129114.

7. Olsen M.H., Angell S.Y., Asma S., et al. A call to action and a lifecourse strategy to address the global burden of raised blood pressure on current and future generations: the lancet commission on hypertension. Lancet. 2016; 388: 2665-2712. doi: 10.1016/S0140-6736(16)31134-5.

8. Laurent S., Boutouyrie P., Cunha P.G., et al. Concept of extremes in vascular aging. Hypertension. 2019; 74: 218-228. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.119.12655.

9. Ben-Shlomo Y., Spears M., Boustred C., et al. Aortic pulse wave velocity improves cardiovascular event prediction: an individual participant meta-analysis of prospective observational data from 17,635 subjects. J. Am. Coll. Cardiol. 2014; 63: 636-646. doi: 10.1016/j.jacc.2013.09.063.

10. Sun J.K., Keenan H.A., Cavallerano J.D., et al. Protection from retinopathy and other complications in patients with type 1 diabetes of extreme duration: the joslin 50-year medalist study. Diabetes Care. 2011; 34: 968-974. doi: 10.2337/dc10-1675.

11. Gale E.A. How to survive diabetes. Diabetologia. 2009; 52: 559-567. doi: 10.1007/s00125-009-1275-1.

12. Bruno R.M., Nilsson P.M., Engström G., et al. Early and supernormal vascular aging: clinical characteristics and association with incident cardiovascular events. Hypertension. 2020 Nov; 76 (5): 1616-1624. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.14971.

13. Nilsson P. Early vascular aging syndrome: background and proposed definitions. Clinical Investigation. 2011; vol. 1: 1523-1531.

14. Herrmann J., Lerman A. The endothelium – the cardiovascular health barometer. Herz. 2008; 33: 343-53.

15. Arya A., Rana S., Gupta S., et al. Endothelial dysfunction an evolving target in diabetic nephropathy. Review Article. 2016; vol. 2, iss. 1.

16. Іванов Д.Д. Здоров'я нефрона – запорука стабільного артеріального тиску. Нирки. 2021; том 10, № 3.

17. Шумаков В.О. Атеросклероз як клінічний прояв ендотеліальної дисфункції. Здоров'я України. 2020; № 1 (68).

18. Lucotti P., Setola E., Monti L.D., et al. Beneficial effects of a long-term oral L-arginine treatment added to a hypocaloric diet and exercise training program in obese, insulin-resistant type 2 diabetic patients. Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab. 2006; 291: E906-E912. doi: 10.1152/ajpendo.00002.2006.

19. Monti L.D., Casiraghi M.C., Setola E., et al. Arginine enriched biscuits improve endothelial function and glucose metabolism: a pilot study in healthy subjects and a cross-over study in subjects with impaired glucose tolerance and metabolic syndrome. Metabolism. 2013; 62: 255-264. doi: 10.1016/j.metabol.2012.08.004.

20. Piatti P.M., Monti L.D., Valsecchi G., et al. Long-term oral L-arginine administration improves peripheral and hepatic insulin sensitivity in type 2 diabetic patients. Diabetes Care. 2001; 24: 875-880. doi: 10.2337/diacare.24.5.875.

21. Dong J.Y., Qin L.Q., Zhang Z., et al. Effect of oral L-arginine supplementation on blood pressure: a meta-analysis of randomized, double-blind, placebo-controlled trials. Am. Heart J. 2011; 162: 959-965. doi: 10.1016/j.ahj.2011.09.012.

22. Bai Y., Sun L., Yang T., et al. Increase in fasting vascular endothelial function after short-term oral L-arginine is effective when baseline flow-mediated dilation is low: a meta-analysis of randomized controlled trials. Am. J. Clin. Nutr. 2009; 89 (1): 77-84.

23. Smulders R.A., Aarsen M., Teerlink T., et al. Haemodynamic and biochemical responses to L-arginine and L-lysine infusions in normal subjects: L-arginine-induced vasodilatation cannot be explained by non-specific effects of cationic amino acids. Clin. Sci. 1997; 92: 367-374. doi: 10.1042/cs0920367.

24. Bahadoran Z., Mirmiran P., Tahmasebnejad Z., et al. Dietary L-arginine intake and the incidence of coronary heart disease: Tehran Lipid and Glucose Study. Nutr. Metab. (Lond). 2016 Mar 15; 13: 23. doi: 10.1186/s12986-016-0084-z.

25. Szlas A., Kurek J.M., Krejpcio Z. The potential of L-arginine in prevention and treatment of disturbed carbohydrate and lipid metabolism – a review. Nutrients. 2022; 14 (5): 961. doi: 10.3390/nu14050961.

26. Mirmiran P., Moghadam S.K., Bahadoran Z., et al. Dietary L-arginine intakes and the risk of metabolic syndrome: a 6-year follow-up in Tehran Lipid and Glucose Study. Preventive Nutrition and Food Science. 2017; 22 (4): 263-270. doi: 10.3746/pnf.2017.22.4.263.

ТІВОРТІН® — ЛІВООБЕРТАЛЬНИЙ ДОНАТОР ОКСИДУ АЗОТУ
З ДОВЕДЕНОЮ КЛІНІЧНОЮ ЕФЕКТИВНІСТЮ ДЛЯ ЗАХИСТУ ОРГАНІВ-МІШЕНЕЙ



ПРИЗНАЧЕННЯ	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	...	30
ТІВОРТІН® по 4,2-8,4 г в/в краплинно 1 раз на добу	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
ТІВОРТІН® аспартат по 2-4 мірні ложки 2 рази на добу												✓	✓
При неможливості інфузійного курсу:													
ТІВОРТІН® аспартат по 2-4 мірні ложки 2 рази на добу	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓



Повний курс =
1 місяць

Повний курс =
1 місяць

ТІВОРТІН®

- ✓ **Лівобертальний ізомер аргініну¹**
забезпечує біодоступність майже 100 %²
- ✓ **Рослинне походження L-аргініну**
гарантований клінічний результат та безпека³
- ✓ **Багаторічний досвід застосування, вибір № 1⁴ серед акушерів-гінекологів**
Тівортін® безпечний навіть для вагітних
- ✓ **Широка лінійка форм випуску та ступінчаста терапія Тівортін® аспартат**
індивідуальна доза для кожного – здоровий та вдячний пацієнт
- ✓ **Універсальний органопротектор⁵**
захищає всі органи-мішені при артеріальній гіпертензії

¹Інструкція до застосування ЛЗ Тівортін. ²Соколова Л.К., Пушкарєв В.М., Тронько М.Д. L-аргінін у нормі та патології. ЕНДОКРИНОЛОГІЯ, 2019, ТОМ 24, №4.
³Bahadoran Z, Mirmiran P, Tahmasebnejad Z, Azizi F. Dietary L-arginine intake and the incidence of coronary heart disease: Tehran lipid and glucose study. Nutr Metab (Lond). 2016 Mar 15;13:23. doi: 10.1186/s12986-016-0084-z. ⁴Для лікування порушень плацентарного кровообігу, згідно з даними RxTest Proxima Research.
⁵Мищенко Л.А. Органопротекторні можливості L-аргініну в лікуванні пацієнтів з артеріальною гіпертензією. Здоров'я України, №23 (492), 2020.



Система згортання крові в новонароджених: концепція гемостазу, що розвивається

Система гемостазу є складною, адже фізіологічно вона призначена для захисту людини від кровотечі. Ця система задіюється одразу після ушкодження ендотелію судин з одночасною синергічною взаємодією тромбоцитів і факторів згортання. Водночас у здорових людей цей процес здійснюється так, щоб уникнути надлишкового утворення та відкладення фібрину всередині кровоносних судин, з одного боку, і бути готовим зупинити кровотечу – з іншого. Для досягнення цієї найважливішої мети потрібне тонке регулювання її діяльності. Інакше кажучи, всі дії системи гемостазу перебувають під постійним контролем для забезпечення ідеального балансу на відстані від Сцилли (кровотеча) та Харибди (тромбоз). Ця система є динамічною і дуже залежить від віку. Існують значні відмінності між системою згортання в новонароджених порівняно з дітьми та дорослими. Так само як Одиссею та аргонавтам для того, щоб вижити, потрібно було пропливти через вузьку протоку між Сциллою та Харибдою, так і новонародженому в перші години та дні життя необхідно лавірувати між ризиком тромбозу та ризиком геморагії.

Система згортання крові новонароджених кількісно та якісно відрізняється від такої у дорослих. Зміни в системі гемостазу вперше описані М. Andrew і співавт. у 1980-х рр. і були названі гемостазом, що розвивається [1-3]. Термін «гемостаз, що розвивається» застосовується до періоду часу, коли неонатальна система гемостазу знаходиться в балансі, що розвивається, про- й антикоагулянтних факторів. Кровотворна система людини регулюється в процесі розвитку, що зумовлює якісні й кількісні відмінності медіаторів первинного та вторинного гемостазу, а також фібриноліз у новонароджених і дітей раннього віку [4, 5].

Функція і кількість тромбоцитів у новонароджених

Тромбоцити являють собою невеликі дископодібні клітинні частинки, що продукуються мегакаріоцитами; вони відомі своєю роллю в утворенні тромбів. Із моменту їхнього початкового опису в середині XIX століття з'явилися додаткові дані про їхню будову та функції (відновлення тканин, загоєння ран, участь в ангіогенезі та пухлинних процесах, запаленні й захисті господаря). Тромбоцити здатні виконувати ці різноманітні функції та взаємодії завдяки численним рецепторам і лігандам на їхній поверхні, а також наявному сховищу з >300 білків у їхній цитоплазмі та гранулах.

Тромбоцити необхідні для первинного гемостазу; саме тому їхня кількість завжди є частиною початкової оцінки новонароджених. Проблеми, пов'язані з визначенням функції неонатальних тромбоцитів, існують на декількох рівнях [6]. По-перше, отримання адекватного об'єму крові для повної оцінки функції тромбоцитів у новонароджених є складним, особливо в ранньому гестаційному віці. По-друге, зовсім не зрозуміло, як інші показники гемостазу впливають на функцію тромбоцитів. Зокрема, це стосується зміни рівнів про- й антикоагулянтних білків. Новонароджені часто мають вищий гематокрит і середній обсяг еритроцитів (MCV) порівняно з дітьми старшого віку та дорослими, які, ймовірно, посилюють первинний гемостаз і можуть компенсувати змінену функцію неонатальних тромбоцитів [7]. З огляду на те що під час більшості досліджень використовувалися тромбоцити, отримані з пуповинної крові (а не зі зразків периферичної крові) для функціонального

аналізу, залишається незрозумілим те, наскільки точно це відображає функцію тромбоцитів новонародженого [8].

Функціонування неонатальних тромбоцитів

Білок-регулятор синтезу тромбоцитів (тромбопоетин) виявляється в печінці плода вже на 6-му тижні вагітності, а мегакаріоцити (клітини-попередники, які формують та виділяють у кровоток тромбоцити) – на 8-му тижні [9, 10]. Кількість мегакаріоцитів є обернено пропорційною до гестаційного віку, тому здорові недоношені новонароджені зазвичай мають вищі рівні, тоді як рівні у здорових доношених новонароджених і дорослих збігаються [11, 12]. Клітини-попередники неонатальних мегакаріоцитів мають вищий проліферативний потенціал у відповідь на тромбопоетин (порівняно із клітинами дорослих); ця чутливість є ще вищою в недоношених новонароджених. Однак неонатальні мегакаріоцити зазвичай меншого розміру та з нижчою плоідністю (порівняно із клітинами дорослих); вони продукують менше тромбоцитів на мегакаріоцит [13]. Тромбоцити новонароджених і дорослих мають ультраструктурні збіги та містять зіставні глікопротеїни мембранних рецепторів [14, 15]. Тромбоцити новонароджених зазвичай мають незріліші форми, здатні утворювати менше псевдоподій, розвинених мікротрубочок і α-гранул. Хоча вони зберігають зіставні з дорослими рівні АДФ, АТФ і серотоніну в своїх щільних гранулах, загальне вивільнення щільних гранул за активації тромбоцитів є нижчим у новонароджених [16, 17]. Кількість тромбоцитів залежить від гестаційного віку, збільшується протягом внутрішньоутробного життя і зазвичай досягає очікуваного діапазону для дорослих від 150 000 до 450 000/мкл приблизно із 22-го тижня вагітності [18]. Відсоток сітчастих (ретикулярних) тромбоцитів – показник тромбоцитів, котрі знову продукуються, що є вищим у кровообігу новонароджених [19]. Адгезія тромбоцитів до субендотеліального позаклітинного матриксу та його поверхні є вищою в новонароджених, ніж у дорослих, незважаючи на зіставне зв'язування колагену чи агрегацію тромбоцитів [20]. Підвищена неонатальна адгезія тромбоцитів пов'язана з опосередкованою дією неонатального плазматичного фактора фон Віллебранда (vWF), який містить надзвичайно великі

мульмери [21]. Порівняно з дорослими новонароджені мають вищу концентрацію циркулювального фактора Віллебранда та більший відсоток величезних молекул мультимерів цього фактора, що сприяє найефективнішому стимулюванню тромбоцитарно-судинної ланки.

Це, ймовірно, пояснює те, чому, незважаючи на знижену функцію тромбоцитів, час кровотечі в новонароджених є коротшим, ніж у дорослих та дітей старшого віку. Саме тому (щонайменше – теоретично) введення повністю активних дорослих тромбоцитів новонародженому може бути потенційно тромбогенним.

Неонатальні тромбоцити демонструють помітне зниження функції протягом перших 2-4 тиж після народження. Вони мають меншу кількість α2-адренорецепторів, експресію рецепторів тромбіну (рецептори, що активуються протеазою, PAR) PAR-1 та PAR-4, а також пригнічення передачі сигналів від рецептора тромбосану. Крім того, неонатальна гіпорективність тромбоцитів може бути пов'язана з меншою кількістю щільних гранул і функціональними дефектами в α-гранулах, які зменшують дегрануляцію та зв'язування фібриногену. Цікаво, що такі протидіючі фактори, як середній обсяг тромбоцитів (MPV), вищий гематокрит при народженні, підвищені концентрації фактора Віллебранда і його надвеликих мультимерів посилюють взаємодію між тромбоцитами й стінками судин і, зрештою, зберігають неонатальний гемостатичний статус у рівновазі.

Уміст фосфоліпідів і вихідна експозиція поверхневого фосфатидилсерину тромбоцитів є зіставними в дорослих та новонароджених [22, 23]. Прокоагулянтна активність тромбоцитів оцінюється за часткою активованих тромбоцитів, що мають на своїй поверхні фосфатидилсерин, від загальної кількості активованих тромбоцитів. Фосфатидилсерин при активації тромбоциту виходить на зовнішній шар мембрани у частини тромбоцитів, що зумовлює зв'язування білків згортання крові та прискорення реакцій за їхньою участю. Прокоагулянтна активність (особливо в недоношених новонароджених) зазвичай є нижчою, незважаючи на вищі рівні експонованого фосфатидилсерину. Ця низька активність може бути частково пов'язана з дефіцитом гуморальних факторів [24]. Експресія Р-селектину як показник секреції α-гранул була нижчою в тромбоцитів новонароджених

порівняно з дорослими, особливо в групі <30 тиж вагітності [25]. Неонатальна секреція щільних гранул, визначена за серотоніном, що секретується, є аналогічною такому в дорослих за використання як агоніста інозитолтрифосфату, 1-олеоїл-2-ацетилгліцерину чи тромбіну. Рецептори GPIIb/IIIa виражені на ранніх термінах вагітності. Однак частка активних GPIIb/IIIa в новонароджених у пуповинній та периферичній крові є нижчою порівняно з дорослими. За даними проточних цитометричних досліджень, у перші дні життя активація тромбоцитів є менш ефективною, але ці профілі активації наближаються до дорослих зразків між 10-м і 14-м днями життя [26]. Запропоновані пояснення цієї гіпорективності містять відносний дефіцит метаболізму фосфоліпідів, у т. ч. продукцію тромбосану, регуляцію активації GPIIb/IIIa, порушення мобілізації кальцію та внутрішньоклітинної передачі сигналів, а також зниження секреції гранул і агрегації [27]. Це може відбуватися внаслідок нижчої внутрішньої передачі сигналу в неонатальних тромбоцитах [28-30].

Молекулярні механізми, що зумовлюють різницю між тромбоцитами дорослих і новонароджених, наразі докладно не вивчені. Загальна думка полягає у тому, що відмінності між лабораторними параметрами тромбоцитів новонароджених і дорослих з'являються через загальну незрілість тромбопоєзу новонароджених, тому мають багатофакторну природу. Вони можуть бути пов'язані з відмінностями метаболізму фосфоліпідів і тромбосану, змінами в регуляції активації IIb/IIIa, порушеннями в мобілізації кальцію, внутрішньоклітинної сигналізації, гранулярної секреції та агрегації. Наразі нез'ясованим також залишається те, наскільки довго зберігається гіпорективність тромбоцитів новонароджених. Висловлено припущення, що «транзиторна гіпорективність» тромбоцитів є важливим захисним механізмом проти патологічного тромбоутворення в період, коли немовля може мати гіперкоагуляцію.

Механізми активації, адгезії та секреції неонатальних гіпофункціональних тромбоцитів є такими: активація тромбоцитів спричиняє збільшення внутрішньоклітинного кальцію; посилення впливу фосфатидилсерину для створення негативно зарядженої поверхні; вивільнення α- та щільних гранул; перехід рецептора GPIIb/IIIa у високоафінний стан; генерація тромбосану A2; перебудова цитоскелета.

Кількість тромбоцитів у новонароджених та дітей

Показники кількості тромбоцитів у новонароджених та дітей наведено в таблиці 1.

Плазматична ланка Фактори згортання

Фактори згортання синтезуються протягом усього внутрішньоутробного життя плода. Через їхній великий розмір вони не здатні перетнути плацентарний бар'єр від матері до плода [32]. Вже

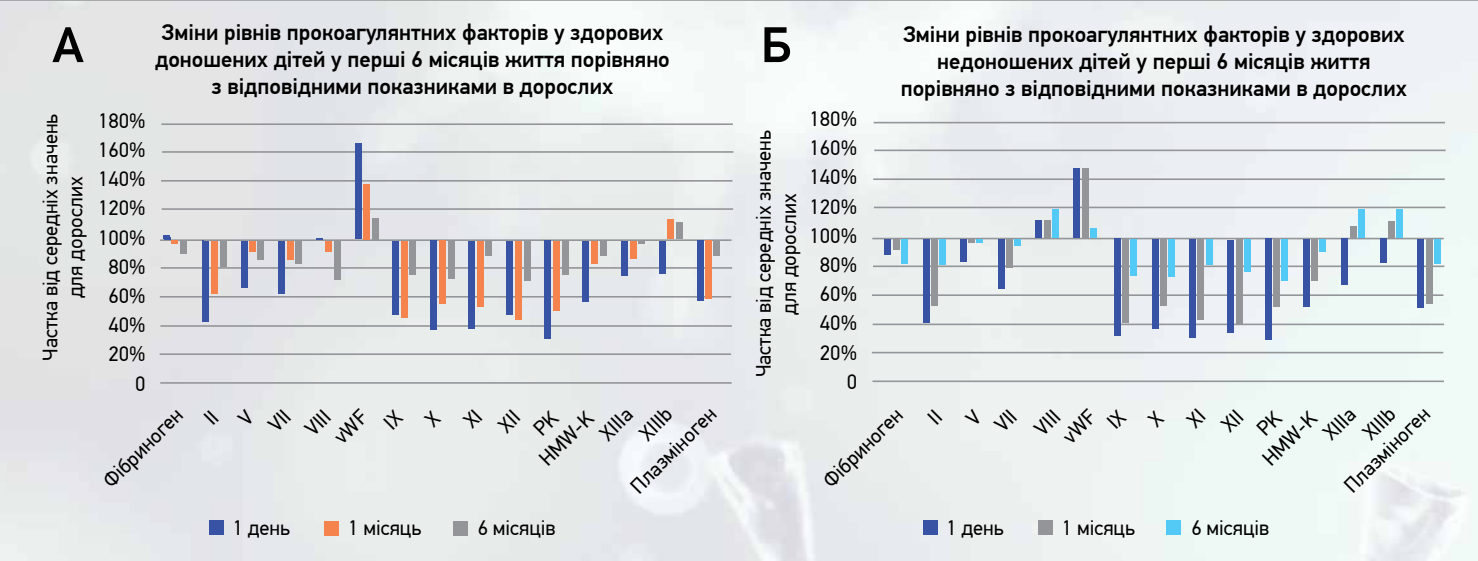


Рис. 1. А – зміни рівнів прокоагулянтних факторів у здорових доношених дітей у перші 6 місяців життя порівняно з рівнями дорослих; Б – зміни рівнів прокоагулянтних факторів у здорових недоношених дітей у перші 6 місяців життя порівняно з рівнями дорослих

Таблиця 1. Кількість тромбоцитів у новонароджених та дітей [31]	
Вік	Тромбоцити (x10 ⁹ /л)
0-1 день	195-434
1-7 днів	200-500
1-2 тиж	250-600
2 тиж – 3 міс	270-645
3-6 міс	296-686
6 міс – 2 роки	205-553
2-4 роки	214-483
4-8 років	205-457
8-12 років	187-415

до 10-го тижня визначаються вимірювані концентрації у плазмі, які продовжують поступово збільшуватися протягом вагітності. Як свідчать дані багатьох досліджень, фактори II, VII, IX і X мають низький рівень при народженні з подальшим поступовим збільшенням. Останнім із факторів, що досягає дорослого рівня, є фактор VII [33, 34]. Рівні факторів XI, XII та контактних факторів (прекалікренін і високомолекулярний кініноген) поступово збільшуються до рівня, наближеного до дорослого (до віку 6 міс). Це є причиною пролонгованого АЧТЧ (активованій частковий тромбопластиновий час) протягом перших місяців життя. Рівні FV та FXIII спочатку є низькими, але швидко збільшуються до рівня дорослих до 5-го дня життя. Цікаво, що FVIII та vWF (фактор Віллебранда) – єдині два прокоагулянтні білки, що мають помітно підвищений рівень при народженні порівняно з дорослим [35].

Що стосується рівня фібриногену, то він існує у т. зв. ембріональній формі. Ця ембріональна форма фібриногену має високий уміст сіалової кислоти та фосфору (порівняно з дорослим

фібриногеном). Сіалова кислота безпосередньо у фібриногені зв'язується з Ca²⁺, що зумовлює зниження відштовхування між ланцюгами фібриногену та сприяє полімеризації фібрину. Подовжений тромбіновий час у новонароджених пов'язаний з різною полімеризацією фетального чи дисфункціонального фібриногену [36]. Фетальний фібриноген є активнішим за дорослий варіант (посттрансляційна модифікація) [37]. Вважається, що така полімеризація фібриногену може забезпечувати деякий тромбозахисний механізм у новонароджених.

На рисунку 1 продемонстровано зміни рівнів прокоагулянтних факторів у здорових доношених та недоношених дітей у перші 6 міс життя порівняно з рівнями дорослих.

Природні антикоагулянти

Рівні природних антикоагулянтів – антитромбін (антитромбін-III, АТ III), кофактор гепарину II та Протеїни С, S – значно знижені як у доношених, так і в недоношених дітей. Вони синтезуються в печінці; їхній уміст залежить від вітаміну К. Плазмові концентрації цих антикоагулянтів є значно нижчими при народженні (ніж у дорослих) і становлять для АТ III – 60%, Протеїну С – 39% та Протеїну S – 36%.

Зміни природних антикоагулянтів

✓ **Антитромбін.** Тромбін інгібується багатьма антикоагулянтами, присутніми в пуповинній крові, як-от антитромбін, α2-макроглобулін (α2М), дерматансульфат і кофактор гепарину II; α2-макроглобулін виявився потужнішим інгібітором тромбіну в новонароджених

(порівняно з дорослими), що компенсує низький рівень антитромбіну. Однак, незважаючи на підвищену активність неонатального α2-макроглобуліну, інгібування тромбіну здійснюється повільно;

✓ **Протеїн С, Протеїн S.** При народженні концентрація в плазмі протеїну С і протеїну S є дуже низькою. Рівень протеїну С залишається низьким у перші 6 міс життя. Низький рівень протеїну S компенсується підвищенням його функціональної активності. Протеїн S знаходиться в активній формі завдяки відсутності C4b-зв'язувального білка (діє як інгібітор для природних антикоагулянтів і системи комплементу) в новонароджених. Навпаки, α2-макроглобулін, інгібітор тромбіну, що має другорядне значення в дорослих, є помітно підвищеним у новонароджених і часто досягає рівня вдвічі вищого за такий у дорослих. Деякі дослідники припустили, що підвищений рівень α2-макроглобуліну в неонатальній плазмі може певною мірою компенсувати знижені рівні інших антикоагулянтів. Дійсно, дослідження, що порівнюють відносну важливість α2-макроглобуліну та АТIII на інгібування радіоактивно поміченого тромбіну, підтвердили, що α2-макроглобулін більшою мірою сприяв інгібуванню тромбіну в новонароджених та немовлят, ніж у плазмі дорослих [38, 39]. Крім того, підвищений рівень α2-макроглобуліну полегшує взаємодію білка S з активованим протеїном С у плазмі новонароджених;

✓ **Інгібітор шляху тканинного фактора (TFPI).** У новонароджених рівень вільного TFPI є низьким (порівняно з дорослими) [40].

Фібриноліз

Концентрації білків системи фібринолізу, котра відповідає за усунення згустку, що утворився в результаті роботи системи гемостазу, в крові новонароджених також істотно відрізняються від дорослих значень. У новонароджених прослідковується тенденція до загального зниження концентрацій профібринолітиків (плазміногену, тканинного та урокіназного активатора плазміногену), а також підвищення концентрацій інгібіторів фібринолізу (інгібітора активатора плазміногену-1, α2-макроглобуліну), при цьому концентрація ще одного інгібітора фібринолізу (α2-антиплазміну) знаходиться на рівні, що приблизно дорівнює дорослій нормі. Незважаючи на те що баланс всього фібринолітичного каскаду зміщено в бік зниження фібринолізу, в крові новонароджених виявляються підвищені концентрації продуктів деградації фібрину та високі концентрації D-димерів.

Судинна ланка

Потенційними маркерами дисфункції ендотелію є ендотелін-1 і тромбомодулін. Ендотелін-1 – це вазоконстрикторний пептид. Тромбомодулін є рецептором до тромбіну та являє собою глікопротеїн, локалізований на поверхні ендотеліальних клітин. Під час зв'язування із тромбомодуліном тромбін змінює свою конфігурацію і починає функціонувати не як прокоагулянт, а як антикоагулянт. Підвищення концентрації циркулюючого тромбомодуліну свідчить про ушкодження судинного ендотелію. Концентрації маркерів дисфункції судинного ендотелію в новонароджених є підвищеними (порівняно з дорослими та дітьми старшого віку). У здорових немовлят згодом спостерігається поступове зниження концентрації ендотеліну протягом перших 3 міс життя. Концентрація тромбомодуліну є суттєво підвищеною в новонароджених порівняно з дорослими (до 15 разів у перші дні життя). Що нижчим є гестаційний вік дитини, то вищим буде рівень тромбомодуліну.

На рисунку 2 продемонстровано зміни рівнів антикоагулянтних факторів у здорових доношених та недоношених дітей у перші 6 міс життя порівняно з рівнями дорослих.

Лабораторне дослідження системи гемостазу в новонароджених

Лабораторне дослідження має виявити в новонароджених вроджені чи набуті порушення згортання крові. Фізіологічні рівні прокоагулянтних та антикоагулянтних білків дозволяють диференціювати патологічний стан від фізіологічного, а правильно інтерпретувати такі дослідження. Це залежить від знань про нормальні рівні цих білків у новонароджених і від того, як вони пов'язані з гестаційним віком та як впливають такі фактори, як сепсис, дефіцит вітаміну К. Діагностика більшості легких вроджених дефіцитів факторів згортання має бути підтверджена повторним тестуванням згодом. Залежні від гестації відмінності між новонародженими та дорослими, а також стан системи згортання, що розвивається, новонародженого в перші тижні й місяці життя потребують послідовних референтних діапазонів, які відображають вплив гестаційного і постнатального віку.

Далі буде.

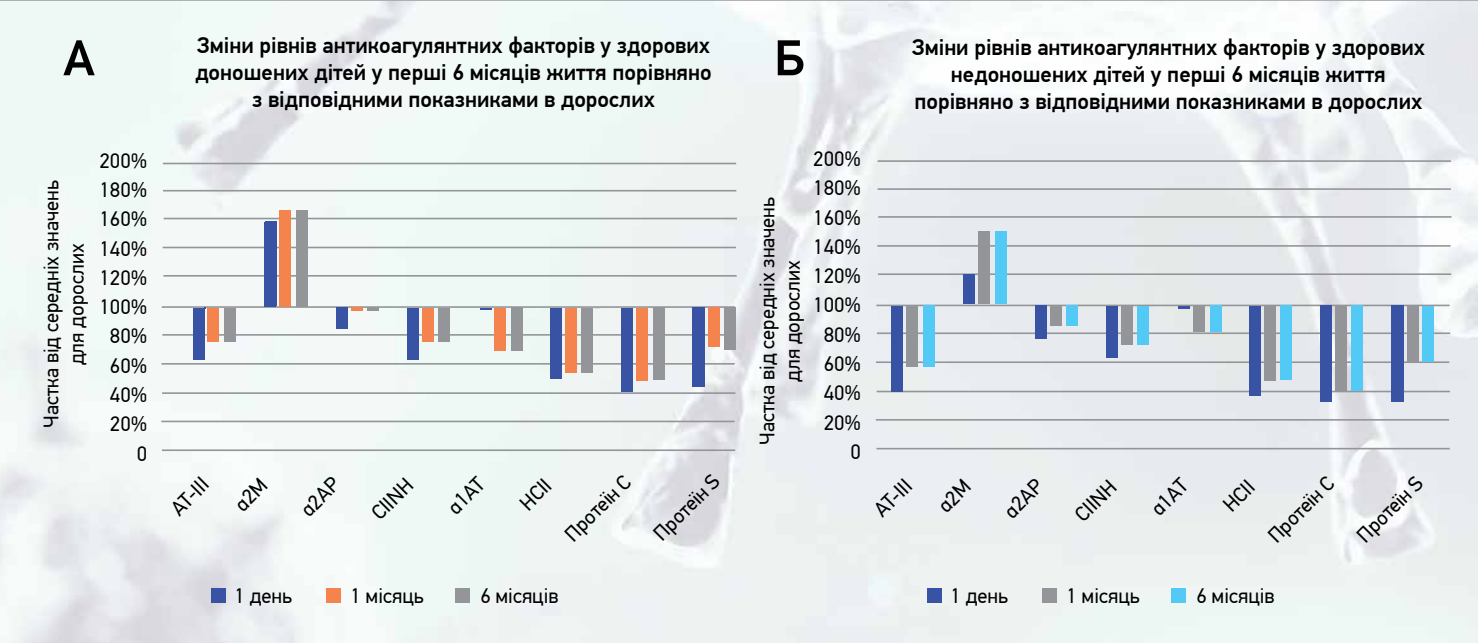


Рис. 2. А – зміни рівнів антикоагулянтних факторів у здорових доношених дітей у перші 6 місяців життя порівняно з рівнями дорослих; Б – зміни рівнів антикоагулянтних факторів у здорових недоношених дітей у перші 6 місяців життя порівняно з рівнями дорослих

Вітамін К: вплив на стан кісткової тканини

Жиророзчинний вітамін К, вперше виявлений Карлом Петером Генріком під час дослідження зсідання крові, було названо першою літерою німецького терміна «коагуляція» (Raju T., 1999). Зазначені особливості його відкриття зумовили виникнення хибного ставлення до вітаміну К як до речовини, потрібної виключно для забезпечення гемостазу.

Біоформи вітаміну К

Згодом стало відомо, що вітамін К є багатфункціональним вітаміном і крім регулювання зсідання крові посилює обмінні процеси в кістках, впливає на метаболізм кальцію, ріст і проліферацію клітин (Akbari S. et al., 2018). Така амбівалентність має просте фізіологічне пояснення: природно цей вітамін існує у двох жиророзчинних формах – вітамін К₁ (фітонадіон) і вітамін К₂ (менахіон), яким притаманна різна біологічна активність. Окремо виділяють синтетичний водорозчинний вітамін К₃ (менадіон), який під впливом печінкових ферментів перетворюється на вітамін К₂. У деяких країнах (наприклад, США) вітамін К₃ заборонено використовувати в людській популяції.

Вітамін К₁ відіграє значу роль у виробленні II, VII, IX, X факторів зсідання крові та зберігається переважно в печінці, тоді як вітамін К₂ має ширший спектр дії та більш поширений в організмі людини: він присутній у кістках, нирках, парацитоподібній залозі, судинах і серці (рис. 1) (Bellone F. et al., 2022).

Завдяки подальшим дослідженням стало зрозуміло, що існує велика кількість інших вітамін К₂-залежних протеїнів, серед яких багато білків, котрі впливають на стан кісток: матричний Gla-білок (MGP), специфічний білок блокування росту-6, остеокальцин (OC), кістяний Gla-білок і білок, багатий на Gla, періостин і періостиноподібний фактор (Fusaro M. et al., 2022). Доведено, що вітаміни К₁ і К₂ є кофакторами ферменту γ-глутамілкарбоксилази (GGCX). Вони сприяють карбоксилюванню залишків глутамату, зв'язаних із білками, та їх трансформації в γ-карбоксиглутамат.

Окрім різниці у фізіологічній активності, вітаміни К₁ та К₂ мають різні джерела походження. Природними джерелами вітаміну К₁ є рослини (переважно ті, що мають зелене листя, – шпинат, салат, ківі, авокадо, броколі) та рослинні олії (рапсова, соєва, оливкова). Велика кількість вітаміну К₁ міститься в дикорослих їстівних (кропива, дикий часник, листя кульбаби) та кулінарних (майоран, м'ята, чабер) травах (Mladěnka P. et al., 2022). Вітамін К₂

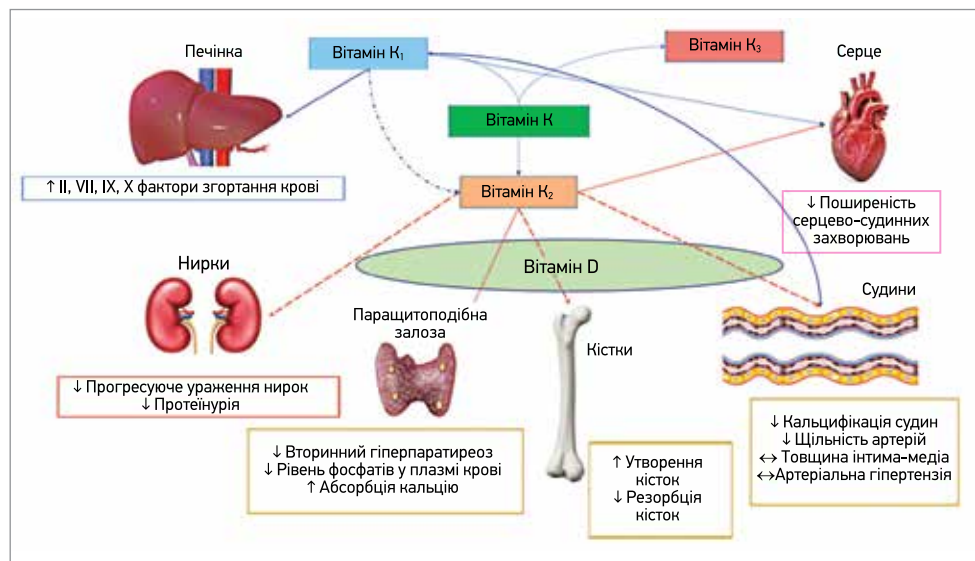


Рис. 1. Форми вітаміну К та їхній потенційний вплив на стан печінки, нирок, кісток, серця й судин (за Bellone F. et al., 2022). Підкреслено потенційний синергізм із вітаміном D у формуванні кісткової тканини

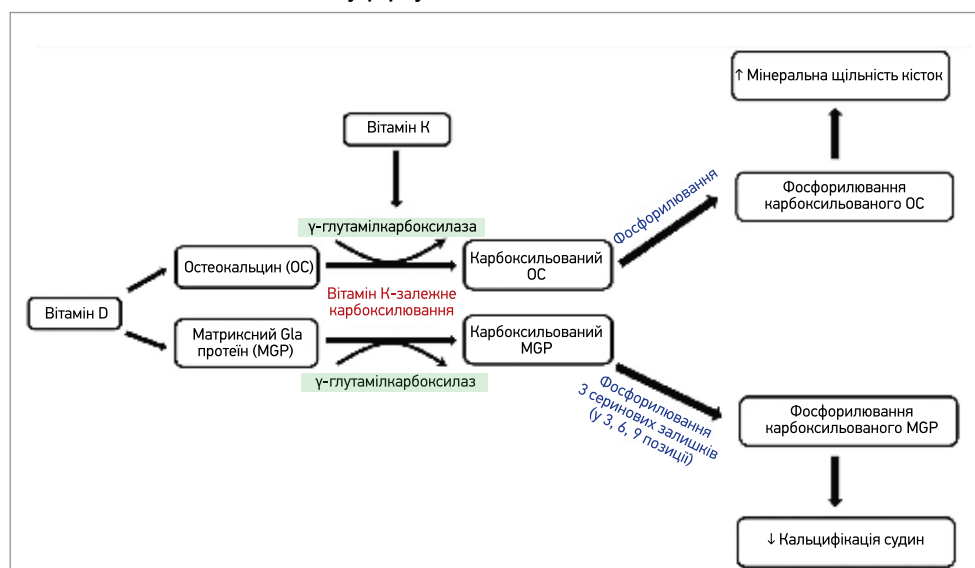


Рис. 2. Синергічний вплив вітамінів D та К на стан кісток (за Hou Y. et al., 2019)

має декілька особливостей у хімічному складі: крім нафтохінонового кільця, що є однаковим для всіх видів вітаміну К, менахіони мають бічний ланцюг різної довжини, котрий формується залишками ізопреноїдів. Кількість таких залишків може варіювати від 2 до 14, найпоширенішими є менахіони, які мають 4 та 7 залишків (МК-4 та МК-7). МК-4 міститься переважно у ферментованому сири, м'ясі, молоці та яйцях, тоді як МК-7 синтезується в товстому кишечнику анаеробними бактеріями, найперше штамами *Bacillus subtilis* або *Escherichia coli*, та міститься в сої, соєвому сири тофу (Khalil Z. et al., 2021; Tsugawa N. et al., 2020). Незначна, на перший погляд, структурна різниця між МК-4 та МК-7 має велике практичне значення: біодоступність і період напіввиведення МК-7 значно перевищує такі вітаміни К₁ та МК-4; крім цього, МК-7 потужніше інгібує дію ядерного фактора каппа В (NF-κB), який активує формування остеокластів, порівняно з вітаміном К₁ та МК-4 (Akbari S. et al., 2018).

Всесвітня організація охорони здоров'я разом із Продовольчою та сільськогосподарською організацією ООН (FAO) визначають потребу у вітаміні К у розмірі 65 мкг/добу для чоловіків і 55 мкг/добу для жінок. Італійське товариство харчування людини (SINU) рекомендує добову дозу вітаміну К змінювати залежно від віку: особам віком 18-59 років слід уживати 140 мкг/добу, особам віком понад 60 років – 170 мкг/добу (Bellone F. et al., 2022). Чіткі

рекомендації щодо споживання окремих форм вітаміну К поки що не сформульовано, в рандомізованих контрольованих дослідженнях (РКД) доведено ефективність і безпечність прийому різноманітних доз вітаміну К₂ (45-200 мкг/добу) протягом декількох років (Akbulut A.C. et al., 2020).

Формування кісткової тканини: синергізм дії вітамінів К та D

Згідно із сучасними уявленнями, цикл ремоделювання кістки триває 120 днів і складається з шести фаз: спокою, активації, резорбції, реверса, раннього та пізнього формування, стадії передповернення в стан спокою (Khalil Z. et al., 2021). Перебіг кожної фази регулюється різноманітними гормонами й біологічно активними речовинами, серед яких велике значення приділяють ОС, вітамінам D та К. Спочатку неактивний ОС за наявності активної форми вітаміну D та відновленого вітаміну К піддається карбоксилюванню ферментом GGCX (Fusaro M. et al., 2022) і трансформується в активну, карбоксилювану форму – Gla-ОС (рис. 2). Активний Gla-ОС збільшує спорідненість до іонів кальцію, що є своєрідним гарантом доброї мінералізації кістки, адже після активації Gla-ОС секретується в кістковий матрикс, де зв'язується з гідроксіапатитом, який є основним мінеральним компонентом кістки (Bus K. et al., 2021). Додатковий прийом вітамінів D та К, потрібних для карбоксилювання ОС і фосфорилювання

НОВИНКА з ЄВРОСОЮЗУ

КАДВАН

Ключовий вітамін для зміцнення кісткової тканини

Біоактивна форма вітаміну К2 МК-7 допомагає підтримати та захистити кісткову тканину, судинну стінку, сполучні тканини завдяки участі в метаболізмі кальцію в організмі

М'які желатинові капсули з МК-7 у спеціальній МСТ-олії для кращого засвоєння вітаміну К2

Рекомендації для споживання, схема застосування, ціни та наявність в аптеках. **Діє Сервіс доставки**

Дієтична добавка. Перед застосуванням необхідно ознайомитися з інструкцією до використання.
Виробник: ТОВ «Олеофарм», Польща. Імпортер в Україні: ТОВ «Актіфарм», Україна.

карбоксильованого продукту, сприяє покращенню мінералізації кісткової тканини (Hou Y. et al., 2019). Отже, без такого ключового елемента, як вітамін К, традиційна схема застосування вітаміну D та кальцію може не працювати.

Вітамін К₂ здатен впливати на метаболізм кісток за допомогою механізмів, не пов'язаних з активацією ОС: МК-7 індукуює експресію лужної фосфатази, Runx2 і транскрипційного фактора Osterix, потрібного для диференціації остеобластів, а також стимулює диференціацію остеобластів, що мінералізуються (Bus K. et al., 2021). Протилежний ефект відбувається в клітинах-попередниках остеокластів: вітамін К₂ зменшує диференціацію клітин і резорбцію кісток завдяки пригніченню активації NF-κB, індукованого цитокінами. Доведено, що різні форми вітаміну К характеризуються різною здатністю інгібувати NF-κB: найпотужнішим інгібітором є МК-7, активність МК-4 значно менше, тоді як вітамін К₁ узагалі позбавлений такої властивості (Bus K. et al., 2021). Активуючи рецептор прегнану Х (PXR), вітамін К₂ впливає на транскрипцію генів, які кодують білки позаклітинного матриксу, а отже, сприяє синтезу колагену в остеобластах (Bus K. et al., 2021).

Численні дослідження продемонстрували, що вітаміни D і К мають синергетичний ефект, тому їх слід використовувати в комбінації для запобігання переломам як у здорових осіб, так і в пацієнтів з остеопорозом, а також для зменшення кальцифікації судин (Khalil Z. et al., 2021).

Дані доказової медицини

Доцільність додаткового прийому вітаміну К для зміцнення кісток підтверджується даними доказової медицини. В одному з перших метааналізів було показано, що призначення вітаміну К супроводжується зростанням мінеральної щільності кісток (МЩК) у поперековому відділі хребта на 1,27% (95% довірчий інтервал (ДІ) 0,47-2,06) (Fang Y. et al., 2012). Результати нещодавно опублікованого кількісного аналізу даних 20 РКД демонструють, що застосування вітаміну К асоційовано зі значним зниженням ризику будь-якого перелому (відношення шансів (ВШ) 0,42; 95% ДІ 0,27-0,66), переломів хребців (ВШ 0,44; 95% ДІ 0,23-0,88) порівняно з контролем (Salma et al., 2022). Метааналіз 7 досліджень підтвердив, що менахінон знижує ризик переломів хребців (ВШ 0,40; 95% ДІ 0,25-0,65), стегна (ВШ 0,23; 95% ДІ 0,12-0,47) та всіх нехребцевих переломів (ВШ 0,19; 95% ДІ 0,11-0,35) (Cockayne S. et al., 2018).

Представлено дані, які підтверджують доцільність комбінованої терапії вітамінами D, К та препаратами кальцію. Зокрема, метааналіз 8 РКД (n=971) довів, що комбінована терапія вітамінами К та D сприяє вірогідному зростанню загальної МЩК (сумарний розмір ефекту 0,316; 95% ДІ 0,031-0,601) та значному зниженню вмісту недостатньо карбоксильованого ОС (сумарний розмір ефекту -0,945; 95% ДІ від -1,113 до -0,778); найсприятливіший ефект констатували при застосуванні вітаміну К₂ (Kuang X. et al., 2020). Згідно з даними метааналізу 10 РКД, комбінований прийом вітаміну К та кальцію

асоціюється зі зростанням МЩК поперекового відділу хребта (стандартна середня різниця (ССР) 0,20; 95% ДІ 0,07-0,32) порівняно з контролем, зниженням вмісту некарбоксильованого ОС (ССР -1,71; 95% ДІ від -2,45 до -0,96), а призначення вітаміну К₂ (ССР 0,30; 95% ДІ 0,10-0,51) супроводжувалося значнішим ефектом, ніж застосування вітаміну К₁ (ССР 0,14; 95% ДІ від -0,02 до 0,29) (Hu L. et al., 2021).

«Кадван» – джерело вітаміну К₂

На вітчизняному фармацевтичному ринку вітамін К₂ представлено під торговою назвою «Кадван» (компанія Omnifarma). «Кадван» виробляється в Польщі, його якість підтверджена стандартами GMP. Кожна капсула дієтичної добавки «Кадван» містить біоактивну форму вітаміну К₂ у вигляді МК-7, яка потрібна для зміцнення кісткової тканини. Для усунення дефіциту вітаміну К₂ дорослим рекомендують приймати «Кадван» по одній капсулі на добу протягом декількох місяців. Додатковою перевагою продукту є наявність такої допоміжної речовини, як олія МСТ, котра містить середньоланцюгові тригліцериди. Завдяки олії МСТ «Кадван» засвоюється дещо швидше, а при надходженні в печінку невеликі молекули середньоланцюгових тригліцеридів швидко трансформуються в додаткове джерело енергії – кетони, котрі захищають клітини від окислювального стресу та поліпшують пам'ять. У рекомендованих дозуваннях «Кадван» не впливає на активність згортання крові залежних від вітаміну К факторів згортання та не посилює карбоксильовання протромбіну, тому його застосування є безпечним в разі коморбідного цукрового діабету, ішемічної хвороби серця, атеросклерозу, під час менопаузи та супутнього прийому варфарину. Навіть при введенні 90 мкг/добу менахінон-7 (МК-7) активність чинників згортання II, VII, IX і X на 30-й день не виявила значних відмінностей від початкової (Ruijun Ren et al., 2021).

Отже, серед біоформ вітаміну К саме вітамін К₂ МК-7 має велике практичне значення для організму. Через те, що вітамін К₂ не накопичується, необхідно постійно підтримувати його рівень. Додаткова потреба складає 100-145 мкг. Згідно із сучасними уявленнями, цикл ремоделювання кістки триває 120 діб, упродовж якого за наявності активної форми вітаміну D неактивний остеокальцин за допомогою вітаміну К₂ перетворюється в активну форму, котра сприяє засвоєнню кальцію в кістці. Без такого ключового елемента, як вітамін К₂, традиційна схема застосування вітаміну D та кальцію може не працювати. В Україні вітамін К₂ представлено під торговою назвою «Кадван» (компанія Omnifarma). Кожна м'яка желатинова капсула «Кадван» містить 45 мкг вітаміну К₂ МК-7, який сприяє утворенню кісткової тканини, підвищуючи рівень деяких маркерів формування кістки та регулюючи мінералізацію позаклітинного матриксу, а також запобігає резорбції кістки.

Список літератури знаходиться в редакції.

Підготувала **Тетяна Можина**



НОВИНИ МОЗ



«Дякуємо серцем»: МОЗ та ВООЗ запускають інформаційну кампанію, аби подякувати медичним працівникам

Сьогодні тисячі медичних працівників щоденно борються за кожен удар серця – у лікарнях, у бомбосховищах, удома. Українські медики демонструють професіоналізм і неймовірну мужність. Вони продовжують рятувати життя пацієнтів, часто ризикуючи власним.

Міністерство охорони здоров'я (МОЗ) України разом із Бюро Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) в Україні за фінансової підтримки Європейського союзу в рамках ініціативи ВООЗ і ЄС щодо розвитку системи охорони здоров'я в Україні розпочинає національну кампанію «Дякуємо серцем». Вона присвячена відважним українським медикам, які вже понад 5 місяців під вибухами й обстрілами надають допомогу тим, хто її потребує.

На сайті проєкту – вражаючи історії лікарів і врятованих ними пацієнтів. Це історії про те, як медики тижнями оперували без світла та води, як виїжджали на виклики під свист куль, як приймали пологи в підвалах і бомбосховищах, як билися за життя кожного пацієнта до останнього подиху.

«Ми хочемо висловити вдячність тим, хто сьогодні тримає не менш важливий фронт – медичний. Кожен день цієї жахливої війни доводить, що синонім до поняття «український медик» – мужність і сміливість. Так було, і так буде завжди. Те, що ви робите, часто виходить за межі людських і професійних можливостей. Тому світ має знати кожного українського медика, який невпинно рятує життя на цій кривавій війні, розв'язаній російськими терористами», – наголосив міністр охорони здоров'я України Віктор Ляшко.

«Українські медичні працівники проявляють стійкість і мужність, продовжуючи надавати необхідну медичну допомогу пацієнтам в умовах війни. ВООЗ визнає їхні надзвичайні зусилля та самовідданість, і разом з Міністерством охорони здоров'я ми запускаємо інформаційну кампанію, аби вшанувати хоробрість і внесок та підтримати українських медичних працівників», – повідомив Ярмо Хабіхт, глава Бюро ВООЗ в Україні.

На сайті кожен лікар зможе поділитися власною історією або ж розповісти про відвагу колег, котрі за будь-яких умов продовжують рятувати найцінніше – життя та здоров'я українців.

Також у рамках проєкту «Дякуємо серцем» всі охочі зможуть підтримати медиків, перерахувавши кошти на відновлення системи охорони здоров'я країни, щоб у кожному її куточку наші лікарі були забезпечені необхідним обладнанням і медикаментами, які допоможуть врятувати тисячі життів. Зробити внесок можна на фандрайзинговій платформі UNITED24.

Головне комунікаційне гасло кампанії – «Шануємо відвагу медичних працівників». Упродовж липня-серпня 2022 року серія рекламних матеріалів з'явиться на зовнішніх рекламних носіях по всій Україні, в соціальних мережах та на радіо. Також до Дня Незалежності планується запустити загальнонаціональний флешмоб пошани медиків і створити мобільну виставку, котра подорожуватиме світом.

Впровадження симуляційних технологій навчання – один із ключових чинників якісної медичної освіти

У рамках робочої поїздки в Івано-Франківську область заступниця міністра охорони здоров'я Ірина Микичак провела методичну зустріч із представниками медичних університетів України. Учасники обговорили перспективи розвитку симуляційного навчання в Україні та поділилися досвідом навчання на симуляційних манекенах і за допомогою віртуальної реальності.

«Розвиток медичної симуляції для вищої медичної освіти та безперервного професійного розвитку медиків є пріоритетним напрямом політики МОЗ України, оскільки це ідеальна платформа для опанування українськими лікарями практичних навичок. І створення такої мережі симуляційних центрів є запорукою зростання професійного рівня лікарів і медсестринства, а також якості надання медичної допомоги населенню. Зараз ми маємо амбітну мету – впровадити симуляційні технології навчання за єдиним стандартом у всіх вітчизняних медичних закладах вищої освіти. Маємо дати змогу майбутнім фахівцям-медикам опанувати клінічні навички, інтегрувати теоретичну підготовку в практичну роботу з урахуванням найкращого європейського досвіду», – зазначила Ірина Микичак.

У ході зустрічі представники медичних університетів мали змогу презентувати власні підходи впровадження практик медичної симуляції в навчальні програми. Представники медичних закладів вищої освіти сфери управління МОЗ обговорили пропозиції до нормативно-правових актів для повноцінного й ефективного функціонування таких навчальних центрів. Очікується, що завдяки появі мережі сучасних центрів симуляційного навчання лікарі зможуть бути максимально адаптованими до вивчення симптоматики, техніки проведення медичних маніпуляцій та оперативних втручань, пологів, реанімаційних заходів. Окрім того, на базі таких центрів майбутні лікарі зможуть здобути навички комунікації з пацієнтами та їхніми родичами, а також дізнатися, як діяти та інформувати пацієнта в тій чи іншій ситуації.

Медична симуляція сприяє підвищенню рівня практичної підготовки медика та є одним із методів запобігти лікарським помилкам задля підвищення безпеки пацієнтів. Саме тому так важливо використовувати її, щоб навчити майбутніх лікарів і медичних сестер базових клінічних навичок, а також для розвитку професійних компетенцій дипломованих фахівців.

За матеріалами пресслужби МОЗ України: <https://moz.gov.ua>

Левोцетиризин у високих дозах для лікування резистентної хронічної спонтанної кропив'янки: ефективність і безпека

Хронічна спонтанна кропив'янка (ХСК) є досить поширеним захворюванням шкіри, що спостерігається переважно в жінок молодого та середнього віку. Препарати першого ряду для лікування ХСК – антигістамінні препарати (АГП) II покоління, проте близько половини пацієнтів недостатньо реагують на них. Причини такого явища вивчені замало, як і сам патогенез цього захворювання.

Патогенез ХСК є складним та пов'язаний з такими факторами, як імунітет, генетичні особливості, аутоантитіла.

Оскільки патогенез ХСК є недостатньо вивченим, у клінічній практиці для її лікування найчастіше використовують АГП. Однак пацієнти з ХСК часто повідомляють про низьку ефективність такої терапії, незважаючи на використання різних антигістамінних засобів. У найновіших настановах з лікування ХСК рекомендовано використовувати стандартні дози неседативних АГП II покоління. За недостатньої ефективності лікування стандартна доза препарату може бути збільшена в 4 рази [5, 6].

Дизайн дослідження

У цьому дослідженні науковці вивчали використання АГП II покоління левоцетиризин у добовій дозі 15 мг, яка втричі перевищує його стандартну дозу (5 мг/добу). Спостерігали ефективність і побічні ефекти лікування левоцетиризином у пацієнтів із ХСК. Усі пацієнти, відібрані до участі в дослідженні, були хворими амбулаторних клінік і відповідали таким критеріям включення:

- підтверджений діагноз ХСК;
 - повторне застосування лоратадину чи інших АГП, а також додаткових препаратів, як-от рутин і вітамін С, з обмеженою ефективністю терапії;
 - бал за шкалою UAS2a ≥ 10 (розраховується шляхом додавання показника активності кропив'янки (UAS) у 1-й день лікування до бала за день до початку лікування) [6, 7];
 - відсутність лікування глюкокортикоїдами протягом попереднього місяця;
 - відсутність інших основних захворювань або сімейного анамнезу генетичних захворювань.
- Здорові добровольці контрольної групи були відповідні за статтю та віком з пацієнтами групи ХСК.

Усі учасники перед залученням до дослідження надавали інформовану згоду.

Лікування та забір зразків

У пацієнтів із ХСК, які отримували лікування, а також у добровольців контрольної групи проводили забір зразків периферичної крові (2 мл) протягом 7 днів.

Клінічні критерії ефективності лікування

Ефект лікування визначали за допомогою динаміки показників UAS і симптомів захворювання (пухирі, еритема, свербіж). Індекс ефективності (%) розраховували так: загальний бал до лікування – загальний бал після лікування / загальний бал до лікування $\times 100\%$. Індекс ефективності $>90\%$ класифікували як одужання; від 60 до 90% означало високу ефективність лікування; від 20 до 60% – середню ефективність лікування; $\leq 20\%$ – низьку ефективність лікування.

Вплив високих доз левоцетиризину на ефективність лікування ХСК

У цьому дослідженні пероральний левоцетиризин у дозі 15 мг/добу застосовували в пацієнтів із ХСК віком від 20 до 59 років (середній вік складав 37,8 року) протягом 7 днів. Клінічна історія захворювання коливалася від 2 міс до 10 років. Після проходження курсу терапії $\approx 47\%$ пацієнтів були розцінені як такі, що одужали (індекс ефективності лікування складав $>90\%$). Більш ніж у половини з них спостерігалось повне зникнення клінічних симптомів (відсутність реакції утворення хрипів та еритеми чи свербіж; індекс ефективності лікування становив 100%), у решти – лише

випадкові помірні симптоми свербіж за відсутності суттєвої реакції у вигляді хрипів та еритеми.

Висока ефективність лікування була досягнута в $>50\%$ учасників дослідження (індекс ефективності – 72,73–83,33%), включаючи також і випадки рефрактерної кропив'янки, які раніше демонстрували незадовільні результати, незважаючи на попередню тривалу терапію із застосуванням стандартних і високих доз лоратадину й інших антигістамінних засобів.

Обговорення

З огляду на те що патогенез ХСК є недостатньо вивченим, поточне лікування цього захворювання залишається неоптимальним. В оновлених європейських настановах щодо лікування кропив'янки рекомендовано використовувати стандартні дози неседативних АГП II покоління, які можуть бути збільшені вчетверо за недостатньої ефективності терапії [5, 6, 8]. У зазначеному дослідженні пацієнти з ХСК, резистентною до попереднього лікування, почали отримувати збільшену втричі стандартну дозу левоцетиризину (15 мг/добу). Через 7 днів лікування $>40\%$ пацієнтів одужали (індекс ефективності складав $>90\%$), $>50\%$ хворих досягли високої ефективності лікування (індекс ефективності становив від 60 до 90%).

Пацієнти не повідомляли про значущі побічні реакції, що свідчить про безпеку й ефективність левоцетиризину для лікування резистентної ХСК.

Висока ефективність лікування левоцетиризином була продемонстрована в більш ранньому дослідженні Kameyoshi та співавт., у якому цей препарат використовували в дозі 20 мг/добу в пацієнтів із резистентною ХСК. Дослідники зробили висновок, що порівняно зі стандартним дозуванням збільшення дози АГП дозволило стабілізувати мастоцити та зменшити запальні прояви, при цьому не посилюючи сонливість [10]. Отримані результати підтверджують ефективність терапії ХСК високими дозами АГП II покоління левоцетиризину. Утім, для остаточних висновків потрібні більш масштабні та більш тривалі дослідження.

За матеріалами: Huang X., Li Z., Sun R. High-dose levocetirizine for the treatment of refractory chronic spontaneous urticaria and the effect on the serum inositol triphosphate level. J Int Med Res. 2019 Sep; 47 (9): 4374–4379. Published online 2019 Jul 25.

Адаптований переклад з англ. В'ячеслава Килимчука

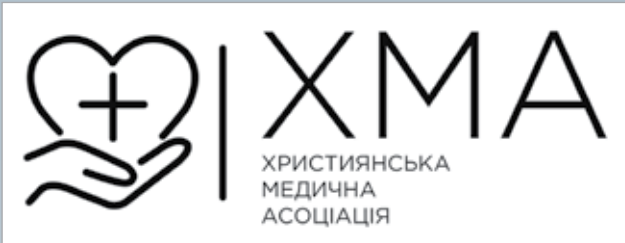


Алерзин
левоцетиризин

ВІДЧУВАЙ БАРВИ ЖИТТЯ

Інструкція для медичного застосування препарату Алерзин. Р.П. № UA/9862/01/01, № UA/9862/02/01. Умови відпуску: без рецепта. Діюча речовина: левоцетиризин дигідрохлорид. Фармакотерапевтична група: Антигістамінні засоби для системного застосування. Код АТХ R06A E09. Показання. Симптоматичне лікування алергічного риніту (у тому числі цілорічного алергічного риніту) та кропив'янки. Протипоказання. Підвищена чутливість до левоцетиризину або до будь-якої іншої складової даної лікарської форми, або до будь-яких похідних піперазину. Тяжка форма хронічної ниркової недостатності (кліренс креатиніну < 10 мл/хв). Побічні реакції. Сонливість, стомлюваність, головний біль, сухість у роті та інші. Прийом препарату слід припинити у разі появи будь-якого із побічних ефектів і коли причина його розвитку не може бути встановлена однозначно. Виробник. ЗАТ Фармацевтичний завод Егіс. Інформація для професійної діяльності лікарів та фармацевтів, а також для розповсюдження на конференціях, семінарах, симпозіумах з медичної тематики. Детальна інформація міститься в інструкції для медичного застосування. Контакти представника виробника в Україні: 04119, Київ, вул. Дегтярівська, 27-Т. Тел.: +38 (044) 496 05 39, факс: +38 (044) 496 05 38.

ПРЕСРЕЛІЗ



Для виїзних клінік в уражених регіонах України волонтери шукають студентів-медиків старших курсів, інтернів і молодих лікарів

Лікарі-волонтери з Християнської медичної асоціації відкрили всеукраїнський набір для молодих, амбітних і вмотивованих медичних спеціалістів, яким пропонують долучатися до благодійних медичних виїздів в уражених регіонах України та вести прийом разом з іноземними та українськими лікарями.

З першого дня повномасштабного вторгнення росії лікарі з Християнської медичної асоціації стали на захист України на волонтерському фронті. За цей час вони організували в уражених регіонах уже 8 виїзних медичних клінік, де проводили огляд і консультували всіх, хто потребував допомоги.

Нині Християнська медична асоціація відкриває набір для студентів-медиків старших курсів, інтернів і молодих лікарів з усієї України. Їм пропонують долучатися до благодійних медичних виїздів і вести прийом разом з іноземними чи українськими лікарями. Для подачі заявки необхідно заповнити форму за посиланням: <https://forms.gle/LAWY17tdHZe2GcP9>

«Під час пандемії COVID-19 та в умовах воєнного стану інтернам і студентам важко опановувати практичні навички та навчатися комунікації з пацієнтом. Молодим фахівцям не завадить слухати поради професіонала. Найкращий навчальний формат – це практика, тож ми запрошуємо молодих, амбітних і вмотивованих спеціалістів долучитись до наших виїзних клінік, щоб не лише зробити добру справу, а й здобути нові важливі знання», – зазначив Рудольф Мигович, голова Християнської медичної асоціації.

Про Християнську медичну асоціацію

Християнська медична асоціація створена у 1991 році для спілкування та обміну досвідом між медичними працівниками. Наша мета – мотивувати студентів і спеціалістів до професійного та духовного зростання через знайомство, спільне служіння та наставництво з боку більш досвідчених медиків. Християнська медична асоціація має філії в різних регіонах України. Ми проводимо регіональні та міжнародні конференції, семінари й конгреси для медиків і всіх зацікавлених.

З початком повномасштабного вторгнення росії у лютому 2022 року Християнська медична асоціація організувала постійне постачання допомоги (ліки, медичне обладнання, гуманітарна допомога) з-за кордону та її доправлення до лікарень, військових й окремих осіб у гарячих точках та всюди, де така допомога необхідна. Поряд із цим Християнська медична асоціація організовує виїзні медичні клініки в уражених регіонах, де лікарі проводять огляд та консультацію всіх, хто потребує допомоги. Також Християнська медична асоціація організовує та проводить тренінги з надання першої медичної допомоги.

Якщо ви бажаєте отримати від Християнської медичної асоціації ліки, медичне обладнання, гуманітарну допомогу, заповніть форму за посиланням: <https://docs.google.com/forms/d/e/1FAIpQLSei2CLtFyEqGIdCFTN1gcYGHdx8y7vOJ6ns6w2lRQ2w5QZUdg/viewform> або напишіть нам на нашій сторінці у Фейсбук. Також штабу організації у Львові постійно потрібні волонтери для розвантаження та сортування допомоги. Щоб отримати детальну інформацію із цього приводу, напишіть нам у Фейсбук.

Більше інформації та актуальних новин про діяльність Християнської медичної асоціації на офіційних сторінках асоціації у Фейсбук та Інстаграм.

Анна Некрасова, RP-менеджер ХМА
press.cma.ua@gmail.com
+38 096 514 77 60



Місце похідних сульфонілсечовини в сучасних настановах з лікування цукрового діабету 2 типу

Похідні сульфонілсечовини є поширеними пероральними цукрознижувальними засобами в країнах із низьким і середнім рівнями доходу. Крім того, наразі відсутня уніфікована позиція цієї групи препаратів у національних та міжнародних рекомендаціях. Метою цього огляду було оцінити різні національні та міжнародні рекомендації щодо лікування ЦД 2 типу, що дозволить ефективніше й безпечніше їх застосовувати в різних клінічних ситуаціях.

Сьогодні для лікування пацієнтів із ЦД 2 типу використовують широкий спектр протидіабетичних засобів, алгоритм обрання яких чітко прописано в численних міжнародних та національних настановах. Як відомо, в основі терапії ЦД 2 типу лежить метформін (як у вигляді монотерапії, так і в комбінації з іншими цукрознижувальними засобами). У випадках, коли монотерапія метформіном не дозволяє досягнути/утримати цільові показники глікемії, рекомендується додати інший пероральний цукрознижувальний препарат (частіше із класу похідних сульфонілсечовини).

Похідні сульфонілсечовини – одні з найчастіше призначуваних пероральних цукрознижувальних засобів (у вигляді монотерапії або в комбінації з метформіном) у країнах з низьким і середнім рівнями економічного розвитку. Втім, наразі не існує єдиної позиції щодо препаратів цього класу у чинних протоколах з лікування ЦД 2 типу. Пропонуємо розглянути, яку роль мають похідні сульфонілсечовини в міжнародних рекомендаціях з менеджменту ЦД 2 типу, що надасть змогу краще розумітися в особливостях їхнього призначення.

Місце похідних сульфонілсечовини в міжнародних рекомендаціях з лікування ЦД 2 типу

Сучасні рекомендації з ведення хворих на ЦД 2 типу є загально схожими з погляду діагностичних критеріїв і стартової терапії пероральними цукрознижувальними засобами. В більшості з них після первинної діагностики ЦД 2 типу як терапія першої лінії рекомендуються застосування метформіну та зміна способу життя. Втім, слід урахувати, що метформін протипоказаний людям із тяжкою нирковою недостатністю, реакціями гіперчутливості, серцевою недостатністю, порушенням функції печінки та дихальною недостатністю. Отже, в багатьох із чинних настанов рекомендовано щорічний моніторинг функції нирок у людей із ЦД 2 типу, які отримують терапію метформіном. Препаратами другої лінії є похідні сульфонілсечовини.

Місце похідних сульфонілсечовини в регіональних рекомендаціях з лікування ЦД 2 типу

Національні настанови містять рекомендації з використання цукрознижувальних фармакологічних засобів на основі доступності ресурсів на регіональному рівні.

Міжнародна робоча група, до складу якої входять представники азіатських та африканських країн, висунула такі рекомендації щодо використання похідних сульфонілсечовини II та III поколінь в лікуванні діабету:

- сучасні похідні сульфонілсечовини (в т. ч. гліклазид MR і глімепірид) можуть бути пріоритетними препаратами другої лінії, коли не вдається досягти глікемічних цілей за допомогою монотерапії метформіном;
- похідні сульфонілсечовини можна використовувати разом з усіма класами пероральних цукрознижувальних засобів (окрім глінідів);
- похідні сульфонілсечовини II та III поколінь можна використовувати як засоби третьої лінії (додатково до подвійної комбінованої терапії) для лікування неконтрольованого діабету, оскільки вони безпечніші за старих представників цього класу;
- похідні сульфонілсечовини також пропонуються як препарати вибору замість застосування високих доз метформіну;
- пацієнтам літнього віку рекомендовані комбінації, що містять похідні сульфонілсечовини II та III поколінь.

Препарати сульфонілсечовини рекомендовані як доповнення до терапії метформіном у всіх національних та міжнародних рекомендаціях, оцінених у цьому огляді.

Серцево-судинна безпека похідних сульфонілсечовини: огляд рекомендацій

Цукрознижувальна ефективність похідних сульфонілсечовини є досить потужною. Втім, існують обмежені дані щодо довгострокової серцево-судинної безпеки, які можуть

пояснювати певні відмінності ролі цього класу препаратів у сучасних рекомендаціях.

Уявлення про безпеку тривалого застосування гліклазиду надають результати ADVANCE – мультицентрове рандомізоване контрольоване дослідження, сплановане з метою визначення впливу ефективного / інтенсивного контролю глікемії за допомогою терапії гліклазидом на макро- та мікросудинні ускладнення в пацієнтів із ЦД 2 типу (n=11 140). Сукупна частота основних макро- та мікросудинних подій на тлі інтенсивного контролю глікемії за допомогою гліклазиду (порівняно із групою стандартного лікування) була знижена на 10%.

Серцево-судинну безпеку похідних сульфонілсечовини II та III покоління вивчали за допомогою менш масштабних досліджень: CARMELINA (Cardiovascular and Renal Microvascular Outcome Study with Linagliptin), CAROLINA (Cardiovascular Outcome Study of Linagliptin Versus Glimepiride in Patients with Type 2 Diabetes) TOSCA.IT (Thiazolidinediones or SUs Cardiovascular Accidents Intervention Trial). Дослідження CAROLINA продемонструвало схожу кардіоваскулярну безпеку глімепіриду порівняно з лінагліптином у випадку застосування як терапії другої лінії у пацієнтів із ЦД 2 типу. Оскільки дослідження CAROLINA відображало реальну популяцію пацієнтів у клінічній практиці, отримані результати безпеки глімепіриду слід вважати досить надійними.

Під час непрямого порівняння глімепіриду та плацебо в дослідженнях CARMELINA і CAROLINA глімепірид не поступався плацебо щодо великих несприятливих серцево-судинних подій (відносний ризик (BP) 1,04; 95% довірчий інтервал (ДІ) від 0,850 до 1,274), смертності від усіх причин (BP 1,08; 95% ДІ від 0,880 до 1,317), кардіоваскулярної смертності (BP 0,96; 95% ДІ від 0,732 до 1,259), смерті від інших причин (BP 1,24; 95% ДІ від 0,893 до 1,733).

У дослідженні TOSCA.IT частота всіх серцево-судинних подій після додавання препаратів сульфонілсечовини (переважно глімепіриду) до метформіну як терапії другої лінії ЦД 2 типу в пацієнтів із недостатнім контролем захворювання була зіставною з піоглітазоном.

Незважаючи на те що в зазначених клінічних дослідженнях повідомлялося про безпеку та хорошу переносимість препаратів сульфонілсечовини II та III поколінь, в міжнародних рекомендаціях у позиціонуванні цієї групи лікарських засобів існують певні відмінності.

Згідно з консенсусним звітом EASD/ADA, похідні сульфонілсечовини є препаратами останнього вибору для осіб із ЦД 2 типу зі встановленим діагнозом атеросклеротичного серцево-судинного захворювання, хронічної ниркової недостатності, серцевої недостатності або без таких. Втім, повідомляється, що похідні сульфонілсечовини II та III поколінь (глімепірид, гліклазид і гліпизид) мають нижчий ризик гіпоглікемії порівняно з іншими препаратами цього класу.

Отже, згідно з консенсусом EASD/ADA, препарати сульфонілсечовини II та III покоління залишаються розумним вибором серед пероральних цукрознижувальних засобів завдяки сприятливому профілю ефективності та безпеки, а також невисокій вартості.

У канадських протоколах з лікування пацієнтів із ЦД 2 типу не рекомендовано похідні сульфонілсечовини для осіб літнього віку чи пацієнтів із хронічною нирковою недостатністю. SAFES (The South Asian Federation of Endocrine Societies) рекомендує надавати перевагу глімепіриду, а також гліклазиду з модифікованим вивільненням (MR), а не звичайним представникам сульфонілсечовини у зв'язку із кращою серцево-судинною безпеною.

RSSDI (Research Society for the Study of Diabetes in India) також рекомендує нові препарати сульфонілсечовини (глімепірид та гліклазид MR) особам із ЦД 2 типу у зв'язку з меншою кількістю серцево-судинних побічних ефектів.

Пацієнтоорієнтований підхід при застосуванні препаратів сульфонілсечовини

Відповідно до останніх оновлених рекомендацій під час обрання фармакологічної терапії рекомендується дотримуватися пацієнтоорієнтованого підходу. При обранні відповідного терапевтичного режиму клініцисти

повинні враховувати такі фактори, як ризик гіпоглікемії, супутні захворювання, вплив на масу тіла, побічні ефекти, вартість лікування, особисті вподобання пацієнта.

ADA рекомендовано застосовувати препарати сульфонілсечовини II та III поколінь в пацієнтів із супутніми атеросклеротичними серцево-судинними захворюваннями чи серцевою недостатністю, діабетичною хворобою нирок у зв'язку з відсутністю обтяжувального впливу на зазначені захворювання, а також через високу цукрознижувальну ефективність.

Крім того, препаратам сульфонілсечовини слід віддавати перевагу в тих випадках, коли вартість є обмежувальним фактором для оптимальної фармакотерапії.

Переваги глімепіриду

Обираючи між похідними сульфонілсечовини II та III поколінь, слід звернути увагу на деякі особливості останніх. До переваг похідних сульфонілсечовини III покоління (глімепірид) слід віднести стимуляцію раннього піку секреції інсуліну. Як відомо, препарати сульфонілсечовини II покоління стимулюють переважно пізній пік секреції інсуліну, зумовлюючи появу почуття голоду та надмірне споживання їжі.

Важливо, що глімепірид здійснює селективну блокаду лише калієвих каналів β-клітин підшлункової залози, не впливаючи на калієві канали міокарда та судин, тому в пацієнтів із гострим коронарним синдромом, які отримують цей препарат, не обов'язково його відмінати. Похідні сульфонілсечовини II покоління впливають на калієві канали, розташовані в кардіоміоцитах і судинах, що може обтяжувати перебіг інфаркту міокарда та погіршувати його наслідки. В момент серцево-судинної катастрофи потрібно негайно скасувати препарати сульфонілсечовини II покоління та перевести пацієнта на інсулін.

При застосуванні глімепіриду інсулін секретується лише в необхідній кількості, тому ризик гіпоглікемії є незначним. Окрім того, глімепірид збільшує активність білків-транспортів глюкози та їхню концентрацію на плазматичних мембранах клітин, що покращує засвоєння глюкози периферичними тканинами. Завдяки подвійному механізму дії глімепірид порівняно з гліклазидом забезпечує контроль глікемії при меншій стимуляції секреції інсуліну, що захищає β-клітини підшлункової залози від передчасного виснаження.

Цікаві результати були отримані в роботі М. Монамі та співавт., де порівнювалися показники смертності хворих на ЦД 2 типу протягом року між групами, які отримували комбінації метформіну з глібенкламідом, репаглінідом, гліклазидом і глімепіридом. У пацієнтів, яким призначали глімепірид як другий препарат, ризик смерті виявився нижчим у 5 разів порівняно з відповідним показником для гліклазиду і в 22 рази – для глібенкламіду.

На українському фармацевтичному ринку глімепірид представлений препаратом **Глімепірид-КВ** вітчизняної компанії АТ «Київський вітамінний завод». Препарат випускається в дозуваннях 2 мг, 3 мг, 4 мг; при цьому таблетку можна ділити, що полегшує титрування дози.

Початкова доза глімепіриду становить 1 мг (½ таблетки по 2 мг) на добу. Якщо така доза дає змогу контролювати захворювання, її слід застосовувати для підтримувальної терапії.

Якщо глікемічний контроль не є оптимальним, дозу потрібно збільшувати до 2, 3 чи 4 мг глімепіриду на добу поетапно (з інтервалами в 1-2 тижні). Максимальна рекомендована доза лікарського засобу Глімепірид-КВ становить 6 мг на добу.

ВИСНОВКИ

Похідні сульфонілсечовини продовжують відігравати важливу роль у лікуванні пацієнтів із ЦД 2 типу. В більшості міжнародних та національних рекомендацій, розглянутих у цій статті, запропоновано використовувати нові препарати сульфонілсечовини (III покоління) як терапію другої лінії для лікування людей із ЦД 2 типу. Такий препарат, як глімепірид є ефективним, доступним і пов'язаний з нижчим ризиком гіпоглікемії та серцево-судинних подій порівняно зі звичайними представниками цього класу. Отже, незважаючи на постійну появу новітніх цукрознижувальних засобів, похідні сульфонілсечовини все ще можуть бути ідеальним вибором фармакологічного лікування в країнах із низьким і середнім рівнями економічного розвитку.

Підготував **В'ячеслав Килимчук**

ПОСИЛЮЄ ЦУКРОЗНИЖУЮЧИЙ ЕФЕКТ*

Ефект 24 години

100% біодоступність



Склад, діюча речовина: глімепірид; 1 таблетка містить глімепіриду 2 мг або 3 мг, або 4 мг; **Фармакотерапевтична група:** пероральні гіпоглікемізуючі препарати, за винятком інсулінів. Сульфонаміди, похідні сечовини. **Код АТХ:** A10B B12. **Показання:** цукровий діабет II типу у дорослих, якщо рівень глюкози в крові не можна адекватно підтримувати лише дієтою, фізичними вправами та зниженням маси тіла. **Протипоказання:** Глімепірид-КВ не призначений для лікування інсулінозалежного цукрового діабету I типу. Діабетичний кетоацидоз, діабетична прекома, кома, печінкова та/або ниркова недостатність (у тому числі у хворих, які перебувають на гемодіалізі). Підвищена чутливість до компонентів препарату та інших похідних сульфонілсечовини та сульфаніламідів. **Спосіб застосування та дози:** початкова доза становить 1 мг (1/2 таблетки по 2 мг) глімепіриду на добу. Якщо така доза дозволяє досягти контролю захворювання, її слід застосовувати для підтримувальної терапії. Якщо глікемічний контроль не є оптимальним, дозування потрібно збільшувати до 2 або 3, або 4 мг глімепіриду на добу поетапно (з інтервалами в 1-2 тижні). **Максимальна рекомендована доза:** 6 мг Глімепірид-КВ на добу. **Термін придатності:** 3 роки. **Упаковка:** по 10 таблеток у блистері; по 3 блистери в паці. **Категорія відпуску:** за рецептом. **Виробник:** АТ «КИЇВСЬКИЙ ВІТАМІННИЙ ЗАВОД».

*Рекомендації ADA з лікування цукрового діабету (2022). Див. повну інструкцію для медичного використання лікарського засобу Глімепірид-КВ.
Регістраційне посвідчення МОЗ України №UA/4410/01/01, № UA/4410/01/02 та № UA/4410/01/03 від 14.07.2017.

Інформація про лікарський засіб, призначена для розповсюдження серед медичних і фармацевтичних працівників на спеціалізованих семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики.



КИЇВСЬКИЙ ВІТАМІННИЙ ЗАВОД
Якість без компромісів!

ВІСНИК online

щомісячний дайджест
для лікарів



Щомісяця ми збираємо найкращі (за читацьким рейтингом) матеріали з усіх наших друкованих видань — газет і журналів. Тепер ви можете швидко та легко знімати інформаційні «вершки».

Як? - Просто підпишіться на щомісячну розсилку «Вісник online» та читайте без обмежень!



Health-ua.com
Спеціалізований
медичний
портал



Видавничий дім
«Здоров'я України»



Health-ua.com